

**Die diagnostische Wertigkeit
der Fruchtwasseruntersuchungen (Delta E 450)
bei Schwangerschaften
mit Blutgruppenunverträglichkeit**

Ruth Hörmann

1975

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. J. ZANDER

DIE DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT DER FRUCHTWASSER-
UNTERSUCHUNGEN (DELTA E 450) BEI SCHWANGERSCHAFTEN
MIT BLUTGRUPPENUNVERTRÄGLICHKEIT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER ZAHNHEILKUNDE
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

RUTH HÖRMANN

AUS

MÜNCHEN

1975

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dr. E. Kuss

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 1975



INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
2	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	8
2.1	Die Patienten	8
2.2	Die Blutuntersuchungen	8
2.3	Die spektrophotometrische Fruchtwasser- untersuchung	9
3	DIAGNOSTISCHE ERGEBNISSE	13
3.1	Das ABO-System	13
3.2	Die geburtshilfliche Anamnese	14
3.3	Die Spektrophotometrie des Fruchtwassers	16
3.31	Anzahl der Untersuchungen	16
3.32	Mittelwerte der korrigierten Extinktion Delta E 450	17
3.33	Beziehung zwischen der Extinktion Delta E 450 und der Hämoglobinkonzentration des Neugeborenen	17
3.34	Die diagnostische Zuverlässigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasser- untersuchungen	19
3.341	Die Treffsicherheit der Prognosen über den Grad der Rh-Schädigung	23
3.342	Die Fehlprognosen	25
3.3421	Unterschätzungen des Schädigungsgrades	25
3.3422	Überschätzungen des Schädigungsgrades	27
3.34221	Die diagnostische Wertigkeit der spektro- photometrischen Fruchtwasseruntersuchungen insbesondere im Hinblick auf rh-negative Kinder	30
4	DISKUSSION: DIAGNOSTISCHE ERGEBNISSE	33
4.1	Der Antikörpernachweis	33
4.2	Das ABO-Blutgruppenmerkmal	34

4.3	Die geburtshilfliche Anamnese	35
4.4	Die Spektrophotometrie des Fruchtwassers	36
4.41	Durchschnittswerte der korrigierten Extinktion Delta E 450	36
4.42	Die diagnostische Wertigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchungen	38
4.421	Die Fehlprognosen	39
4.4211	Unterschätzungen des Schädigungsgrades	39
4.4212	Überschätzungen des Schädigungsgrades	40
4.42121	Die diagnostische Wertigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchungen insbesondere im Hinblick auf rh-negative Kinder	41
5	THERAPEUTISCHE ERGEBNISSE	44
5.1	Die vorzeitige Geburtseinleitung	44
5.2	Die intrauterine Therapie	46
5.3	Die postnatale Therapie	50
5.4	Die perinatale Letalität	54
6	DISKUSSION: THERAPEUTISCHE ERGEBNISSE	56
6.1	Die intrauterine Therapie	56
6.2	Die postnatale Therapie	57
7	ZUSAMMENFASSUNG	59
8	LITERATURVERZEICHNIS	60

1 EINLEITUNG

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 900.000 Kinder geboren (5), von denen ungefähr 4.000 Kinder wegen Blutgruppenunverträglichkeit an morbus haemolyticus neonatorum erkranken (28). 15 - 30 % der an morbus haemolyticus neonatorum erkrankten Kinder sterben entweder intrauterin oder in den ersten Lebenstagen (47).

Die Betreuung der morbus haemolyticus neonatorum-gefährdeten Schwangerschaften verlagert sich immer mehr auf grössere Kliniken. An der I. Universitäts-Frauenklinik München lag der morbus haemolyticus neonatorum-Anteil der Geburten in den Jahren 1947 - 1957 noch bei 0,29 (12), 1958 - 1960 jedoch bereits bei 0,65 % (24) und im Jahre 1969 betrug er sogar 2,9 % (51).

Als therapeutische Massnahmen zur Behandlung des morbus haemolyticus neonatorum stehen die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft und die intrauterine Transfusion zur Verfügung. Wegen des damit verbundenen erheblichen Risikos für das Kind ist eine strenge Indikationsstellung mit Hilfe einer zuverlässigen antenatalen Diagnostik erforderlich. Hierbei gilt heute die spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung als Methode der Wahl, da sie den herkömmlichen Methoden, wie Bestimmung des Antikörpers, der Berücksichtigung der geburtshilflichen Anamnese und des klinischen Befundes überlegen ist (40).

In der vorliegenden Arbeit wird die diagnostische Zuverlässigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchungen charakterisiert, die in einem Zeitraum von 6 Jahren (1966 - 1972) an der I. Universitäts-Frauenklinik München durchgeführt worden sind. Ausserdem werden die Auswirkungen der antenatalen Diagnostik auf den Erfolg der extra- und intrauterinen Behandlung der an morbus haemolyticus neonatorum erkrankten Kinder dargelegt.

Die Ursache des morbus haemolyticus neonatorum ist zumeist eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen Mutter und Fetus mit folgender Antigen-Antikörper-Reaktion am Erythrozyten des Fetus. Dies führt zum beschleunigten Abbau von Erythrozyten, zur Freisetzung von Hämoglobin und zum vermehrten Anfall des Häm-Metaboliten Bilirubin. Das Bilirubin reichert sich im Fruchtwasser nach Massgabe seines Anfalls (und der Albumin-Konzentration) an (32). Als Zeichen der Bilirubin-anreicherung fand Bevis (7, 8) bei hämolytischen Fetal-erkrankungen eine charakteristische Absorptionsbande des Fruchtwassers mit einem Maximum bei 450 nm. Liley (34) berichtete 1961 über die Möglichkeit, mit Hilfe des Absorptionsspektrums des Fruchtwassers Aussagen über den Grad der Gefährdung des Feten zu machen. An der I. Universitäts-Frauenklinik München werden seit 1966 bei Vorliegen einer Rhesus-Inkompatibilität spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchungen durchgeführt.

2 UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

2.1 Die Patienten

In der Zeit von März 1966 bis April 1972 wurden in der I. Universitäts-Frauenklinik München Fruchtwasserproben von 277 Patientinnen untersucht. Davon sind 67 Patientinnen auswärts betreut und entbunden worden.

Von den 210 Patientinnen, die in der I. Universitäts-Frauenklinik München entbunden wurden, waren

198 Frauen rh-negativ,

12 Frauen rh-positiv.

Die Indikation zur Fruchtwasserpunktion bei den rh-negativen Frauen war durch den positiven Antikörperbefund gegeben.

Anlass zur Fruchtwasseruntersuchung bei den rh-positiven Patientinnen war z.B. Diabetes mellitus der Mutter, Hydramnion oder Anencephalus des Kindes.

2.2 Die Blutuntersuchungen

Bei allen Schwangeren wurden die ABO- und Rhesus-Blutgruppenmerkmale bestimmt (Testerythrozyten und Antiseren der Firma Biotest). Der Antikörper-Nachweis erfolgte mit dem indirekten Coombstest (Testerythrozyten Biotest Cell P, Anti-Humanglobuline der Firmen Dade und Ortho). Im allgemeinen wurden bei einem positiven Antikörper-Befund auch die Titerhöhen (Agglutinationstiter) bestimmt.

Bei allen Neugeborenen wurden unmittelbar nach der Geburt die ABO- und Rhesus-Blutgruppenmerkmale bestimmt und der Antikörpertest (direkter Coombstest) durchgeführt (Antihumanglobuline der Firmen Dade und Ortho). Es wurde die Hämoglobinkonzentration des Fersenblutes mit der Cyanhämoglobinmethode ermittelt; Ausserdem wurde ein Differentialblutbild angefertigt und die Bestimmung des Bilirubins grösstenteils im Serum des Nabelschnurblutes (nach der Methode Jendrassik und Gróf) vorgenommen. Für spätere Bestimmungen wurde Fersenblut verwendet.

2.3 Die spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung

Die Fruchtwasser-Probenahme (5 - 10 ml) erfolgt durch transabdominale Amnionpunktion nach vorheriger Plazentalokalisation. Die Probe wird 15 Minuten bei 10.000 xg zentrifugiert und anschliessend spektrophotometriert. Um die von Fruchtwasser zu Fruchtwasser unterschiedliche Untergrundabsorption korrigieren zu können (32), wird ein kontinuierliches Spektrum von 700 - 300 nm aufgenommen. Die Extinktion wird im Gegensatz zu Liley nicht logarithmisch, sondern linear gegen die Wellenlänge aufgetragen (Spektrophotometer Beckman DB - G mit 10 inch Schreiber, 1,0 inch/min). Für die Subtraktion des Untergrundes wird eine Hilfskurve, die der Absorptionskurve eines normalen Fruchtwassers entspricht, gezeichnet. Sie verbindet die beiden asymptotischen Äste der Absorptionskurve zu einer hyperbelartigen Figur (32) (Abb. 1 und 2 s. S. 10 und 11).

Als Mass für die Bilirubin-Konzentration des Fruchtwassers und damit als Mass für die Schädigung des Feten gilt die von Liley angegebene "korrigierte Extinktion Delta E 450", d.h. die Differenz zwischen der Absorptionskurve und der Hilfskurve bei 450 nm.

Die ermittelten korrigierten Extinktionen Delta E 450 werden in das von Liley (34) entwickelte Schema eingetragen, das auf der Korrelation zwischen der korrigierten Extinktion Delta E 450 der Fruchtwasserprobe und dem Befinden des Kindes basiert und das den Gefährdungsgrad des Feten (3 Verdachtszonen) in Beziehung zur Schwangerschaftswoche setzt (Abb. 3 s. S. 12).

Abb. 1: Absorptionsspektrum eines normalen Fruchtwassers ohne nachweisbare Beimengung von Bilirubinderivaten.
(Die Hilfskurve zur Ermittlung der korrigierten Extinktion Delta E 450 fällt mit der Absorptionskurve zusammen).

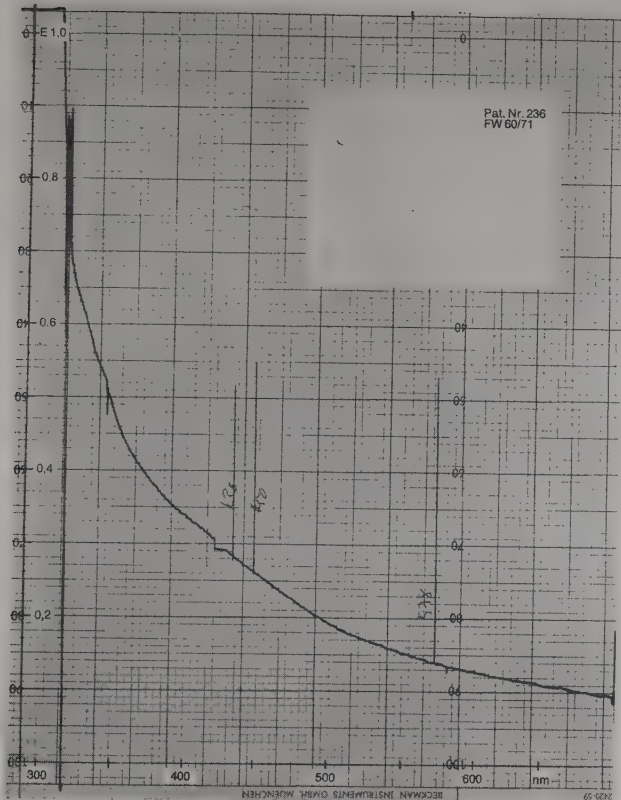


Abb. 2: Absorptionsspektrum eines Fruchtwassers mit nachweisbarem Bilirubin.

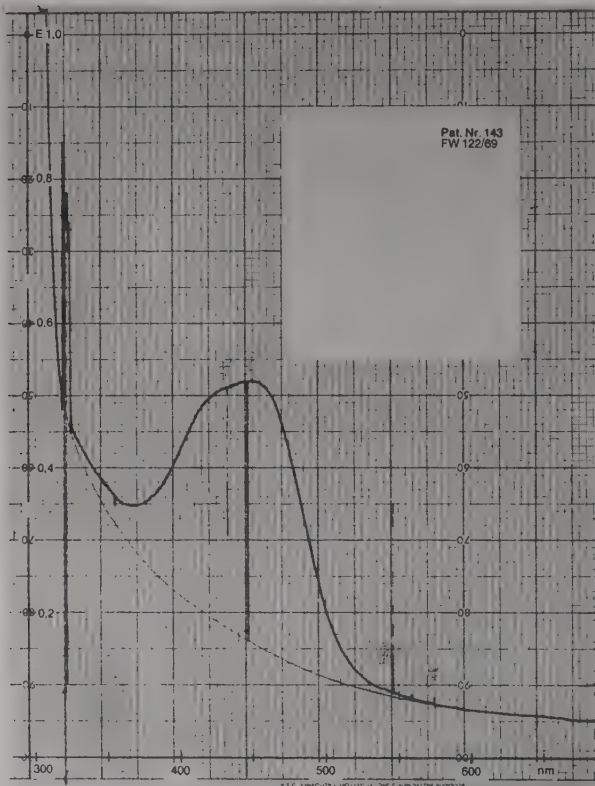
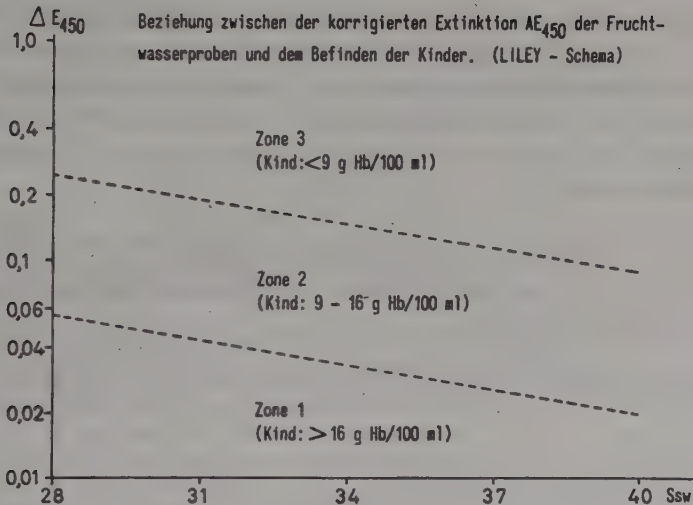


Abb. 3: Liley-Schema



Nach der von Liley (34) aufgestellten Einteilung erwarten wir bei Delta E 450-Werten

- in Zone I: Nicht oder nur leicht geschädigte Kinder mit Hb-Werten über 16 g/100 ml
- in Zone II: Mittelschwer geschädigte Kinder mit Hb-Werten zwischen 9 und 16 g/100 ml
- in Zone III: Schwer geschädigte Kinder mit Hb-Werten unter 9 g/100 ml oder intrauteriner Fruchttod.

Das Liley-Schema schafft die Grundlage für die Vorhersage der kindlichen Schädigung und für das Ausmass der erforderlichen Therapie.

3 DIAGNOSTISCHE ERGEBNISSE

3.1 Das ABO-System der rh-negativen Patientinnen

Von den 198 rh-negativen Müttern hatten 63 Patientinnen Blutgruppe O, 107 Patientinnen Blutgruppe A, 22 rh-negative Mütter hatten Blutgruppe B und 6 Frauen AB. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 1 den Durchschnittswerten der Blutgruppenverteilung für Europa, für die Bundesrepublik Deutschland und für Bayern gegenübergestellt.

Tabelle 1. Häufigkeit der Blutgruppenmerkmale der rh-negativen Schwangeren der I. Universitäts-Frauenklinik München im Vergleich mit den Durchschnittswerten für Europa, die Bundesrepublik Deutschland und Bayern.

	O	A	B	AB
Durchschnitt in Europa (49)	43 %	46 %	7 %	4 %
Durchschnitt in der BRD (16)	40 %	44 %	13 %	3 %
Durchschnitt in Bayern (16)	41 %	44 %	11 %	4 %
untersuchtes Patientengut in der I. Universitäts- Frauenklinik München	32 %	54 %	11 %	3 %

Tabelle 2. Häufigkeit der ABO-kompatiblen bzw. -inkompatiblen Schwangerschaften unseres Patientengutes; bezogen auf die perinatale Mortalität der Neugeborenen.

	Gesamt	lebende Kinder	perinatale Mortalität
ABO-kompatible Schwangerschaften	66,2 %	83,3 %	16,7 %
ABO-inkompatible Schwangerschaften	33,8 %	84,8 %	15,2 %

3.2 Die geburtshilfliche Anamnese

Eine Einteilung der Fälle von morbus haemolyticus neonatorum entsprechend der geburtshilflichen Anamnese in vier Gruppen (40)

Gruppe I - kein Hinweis auf morbus haemolyticus neonatorum in der Anamnese

Gruppe II - mindestens ein Kind an morbus haemolyticus neonatorum erkrankt, jedoch nicht Todesursache

Gruppe III - mindestens ein Kind an morbus haemolyticus neonatorum erkrankt und post partum gestorben

Gruppe IV - mindestens ein Kind an morbus haemolyticus neonatorum intrauterin gestorben

zeigte folgende Ergebnisse (Tab. 3):

Tabelle 3: Schweregrad des morbus haemolyticus neonatorum und perinatale Letalität in Abhängigkeit von der geburtshilflichen Anamnese. Bei der Ermittlung der perinatalen Letalität wurden die Kinder, die eine intrauterine Transfusion erhielten, nicht berücksichtigt (n = 198).

Anamnese	Gesamt	rh-neg.	Jetzige Schwangerschaft				perinatale Letalität
			erkrankt überlebt	intraut. Transf.	post part. gest.	intraut. gest.	
Gruppe I	13	1	7	4	1	-	11,1
Gruppe II	110	16	71	8	9	6	14,7
Gruppe III	35	2	21	9	2	1	11,5
Gruppe IV	40	10	11	7	8	4	36,4

Gruppe I:

In der Gruppe ohne anamnestische Hinweise auf morbus haemolyticus neonatorum waren von insgesamt 13 Kindern 1 Kind rh-negativ (Tab. 3), 7 rh-positive Kinder überlebten und 1 Kind war erkrankt und verstarb postnatal (Fall Nr. 075 - s. S. 15). 4 Kinder in der Gruppe I erhielten eine intrauterine Transfusion: 3 Kinder überlebten, 1 Kind verstarb intrauterin (Fall Nr. 115 - s. S. 15).

Fall Nr. 075: Keine vorausgehenden Schwangerschaften; Sensibilisierung vor der Schwangerschaft durch eine rh-positive Bluttransfusion.

Lage der Delta E 450-Werte: 0,15 in der 35. Ssw.
0,12 in der 36. Ssw.

Wegen der Lage der Delta E 450-Werte und bestehender Rh-Inkompatibilität kam es Ende der 36. Ssw. zur primären Sectio. Das Kind starb jedoch einen Tag post partum nach einer Austauschtransfusion an Hyalinose (Hb-Konzentration nach der Geburt: 6,8 g/100 ml).

Fall Nr. 115: Keine vorausgehenden Schwangerschaften; Sensibilisierung 8 Jahre vor der Schwangerschaft durch mehrere Bluttransfusionen.

Lage der Delta E 450-Werte: 0,26 in der 24. Ssw.
0,33 in der 26. Ssw.
0,20 in der 29. Ssw.

Die Patientin erhielt zwei intrauterine Transfusionen in der 27. und in der 29. Ssw. In der 30. Ssw. kam es zu einem intrauterinen Fruchttod. Der Fetus wies Macerationen III. Grades auf.

Gruppe II:

Wurden in der Anamnese erkrankte, jedoch ausschliesslich überlebende Kinder angegeben, so waren von insgesamt 110 Kindern 16 Kinder rh-negativ, 71 rh-positive Kinder überlebten, 9 Kinder starben postnatal, 6 Kinder wurden tot geboren. 8 Kinder der Gruppe II erhielten eine intrauterine Transfusion. Davon verstarben post partum 3 Kinder an Hydrops universalis (Fall Nr. 084, 143, 211). 5 Kinder überlebten; ihre Erythrozyten bestanden zu nur 10 - 50 % aus fetalen Zellen.

Gruppe III:

War von erkrankten Kindern früherer Schwangerschaften mindestens ein Kind an den Folgen des morbus haemolyticus neonatorum post partum gestorben, so waren von insgesamt 35 Kindern 2 Kinder rh-negativ, 21 rh-positive Kinder überlebten, 2 starben postnatal und 1 Kind verstarb intrauterin. 9 Kinder der Gruppe III erhielten eine intrauterine Transfusion, nach der 5 Kinder an den Folgen der RH-Schädigung verstarben (3 Kinder intrauterin, 2 Kinder post partum), während 4 Kinder gerettet werden konnten (z.B. Fall Nr. 178; über 90 % der Erythrozyten enthielten Hb-A).

Gruppe IV:

War in früheren Schwangerschaften mindestens ein Kind infolge morbus haemolyticus neonatorum tot geboren worden, so waren von insgesamt 40 Kindern dieser Gruppe 10 Kinder rh-negativ, 11 rh-positive Kinder überlebten, 8 Kinder waren postnatal gestorben und 4 Kinder wurden tot geboren. 7 Kinder der Gruppe IV erhielten eine intrauterine Transfusion: 5 Kinder verstarben (2 Kinder intrauterin, 3 Kinder post partum), 2 Kinder überlebten (Fall Nr. 164 und 170) und konnten nach längerem stationären Aufenthalt bei bestehender Anämie mit Hb-Werten von 9,2 g/100 ml bzw. 8,0 g/100 ml entlassen werden.

3.3 Die Spektrophotometrie des Fruchtwassers

3.31 Anzahl der Untersuchungen

Bei 198 rh-negativen Patientinnen wurden insgesamt 510 Spektralanalysen des Fruchtwassers durchgeführt. In Tabelle 4 ist die Häufigkeit der Fruchtwasseruntersuchungen pro Patientin aufzeigt.

Tabelle 4: Häufigkeit der Fruchtwasseruntersuchungen

Anzahl der Fruchtwasseruntersuchungen	Anzahl der Patientinnen	prozentuale Häufigkeit
1	62	31,3 %
2	62	31,3 %
3	25	12,7 %
4	17	8,6 %
5	18	9,1 %
6	9	4,5 %
7	3	1,5 %
8	2	1,0 %

Die Fruchtwasseruntersuchungen wurden im allgemeinen im Abstand von ca. 2 Wochen durchgeführt. Je mehr Delta E 450 jedoch in den pathologischen Bereich fiel, desto kürzer wurden die Zeitspannen zwischen den Amnionpunktionen gewählt.

3.32 Mittelwerte der korrigierten Extinktion Delta E 450

Im Verlauf der rh-inkompatiblen Schwangerschaft wurden in unserem Patientengut die in Tabelle 5 aufgeführten mittleren Extinktionen Delta E 450 gefunden.

Tabelle 5: Mittlere Extinktionen Delta E 450 im Verlauf der rh-inkompatiblen Schwangerschaft, bezogen auf die Zonenverteilung nach Liley im Vergleich mit den Normalwerten bei Schwangerschaften ohne Rh-Konstellation.

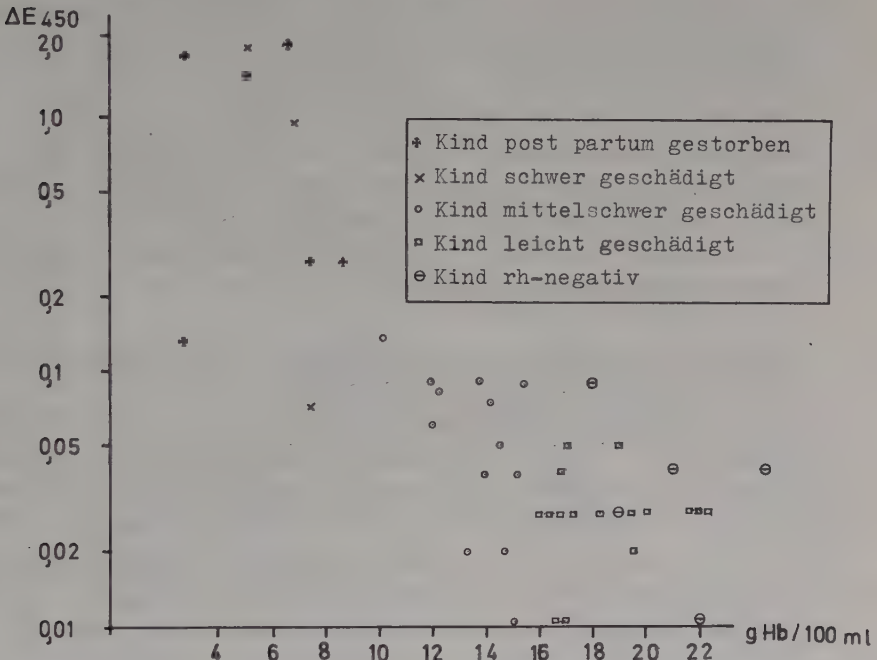
Ssw.	28.-30.	31.-32.	33.-34.	35.-36.	37.-38.	39.-40.
Zone I n = 62	0,074	0,061	0,038	0,025	0,019	0,012
Zone II n = 262	0,126	0,098	0,085	0,074	0,063	0,051
Zone III n = 93	0,236	0,367	0,298	0,261	0,526	0,925
Normal- werte (40) n = 35	0,050	0,046	0,036	0,034	0,018	0,008

3.33 Beziehung zwischen dem Delta E 450-Wert des Fruchtwassers und der Hämoglobin-Konzentration des Neugeborenen

Die Höhe der korrigierten Extinktion Delta E 450 gibt Hinweise auf die Schädigung des Kindes. Ein geeignetes Mass hierfür ist die Hb-Konzentration des Neugeborenen.

In Abb. 4 ist die Hb-Konzentration dem letzten Delta E 450-Wert des Fruchtwassers gegenübergestellt.

Abb. 4: Beziehung zwischen der korrigierten Extinktion Delta E 450 des Fruchtwassers und der Hämoglobin-Konzentration des Neugeborenen (Fälle Nr. 001 - 050)



Die Durchschnitts Delta E 450-Werte betragen:

in Zone I 0,0166

in Zone II 0,0664

in Zone III 0,4349

Die Durchschnitts Hb-Werte betragen:

in Zone I 18,45 g/100 ml

in Zone II 14,8 g/100 ml

in Zone III 8,6 g/100 ml

Für die Beziehung zwischen der Grösse Delta E 450 und der Höhe der Hämoglobinkonzentration des Kindes bei der Geburt beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0,6238$.

3.34 Die diagnostische Zuverlässigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchungen

Berücksichtigt man nur die in jedem Falle zuletzt untersuchte Fruchtwasserprobe, so fiel von insgesamt 198 rh-negativen Patientinnen Delta E 450 33 mal in die Zone I (16,7 %). 9 Kinder (27,3 %) der Zone I waren rh-negativ. Bei 60,6 % (20 Fälle) der rh-positiven Kinder der Zone I betrug die Hämoglobinkonzentration nach der Geburt, wie erwartet, mehr als 16 g/100 ml (durchschnittlich 19,5 g/100 ml) (Tab. 6). 12 % (4 Kinder) hatten einen Hämoglobin-Wert unter 16 g/100 ml (durchschnittlich 13,2 g/100 ml).

Tabelle 6: Beziehung zwischen Spektrophotometrie des Fruchtwassers und Hämoglobin-Konzentration des Neugeborenen (n = 198)

Fruchtwasserbefund	Gesamt	Hb > 16 g/100ml rh-neg.	Hb > 16 g/100ml rh-pos.	Hb 9-16 g/100ml rh-pos.	Hb < 9 g/100ml rh-pos.	intra-uterine Transf.	ohne Hb-Best. gest.
Zone I	33	9	20	4	-	-	-
Zone II	106	19	22	57	3	2	3
unten	30	7	12	8	-	-	1
mitte	42	11	7	25	-	-	1
oben	34 (-2 ^x)	1	3	24	3	2	1
Zone III	59 (-2 ^x)	1	-	3	17	26	12

(^x) Anm.: Wegen Mekoniumbeimengung in der Fruchtwasserprobe für die weiteren Auswertungen nicht verwertbar. Fälle Nr. 125, 191, 212, 214. (S. auch S. 21).

Bei 106 Frauen lagen die Delta E 450-Werte in der Zone II (53,5 %).
 Davon 30 Fälle im unteren Bereich der Zone II (28,4 %)
 42 Fälle im mittleren Bereich der Zone II (39,6 %)
 34 Fälle im oberen Bereich der Zone II (32,0 %).
 19 Kinder der Zone II waren rh-negativ (19,2 %).
 Bei 55,5 % der rh-positiven Kinder (57 Fälle) fanden wir den erwarteten Hb-Wert zwischen 9 und 16 g/100 ml vor, durchschnittlich lag er bei 13,8 g/100 ml. 22,2 % der rh-positiven Kinder

der Zone II hatten einen Hb-Wert über 16 g/100 ml, durchschnittlich 18,7 g/100 ml. Bei 3 Neugeborenen betrug der Hb-Wert weniger als 9,0 g/100 ml, durchschnittlich 5,1 g/100 ml. Der entsprechende Delta E 450-Wert lag hier jeweils im oberen Drittel der Zone II. 2 Kinder mit Delta E 450-Grenzwerten (Zone II/III) erhielten eine intrauterine Transfusion (Fall Nr. 225 und 233). 3 Kinder mit Delta E 450-Werten der Zone II waren ohne Hb-Bestimmung verstorben:

Fall Nr. 223: Delta E 450 in Zone II unten;
Das Kind starb nach einer Sectio
in der 41. Ssw. angeblich an
Rh-Schädigung.

Fall Nr. 153: Delta E 450 in Zone II mitte;
Intrauteriner Fruchttod in der
36. Ssw.

Fall Nr. 191: Delta E 450 formell in Zone II oben;
Die Fruchtwasserprobe enthielt Mekonium
und ist deshalb nicht verwertbar.
Intrauteriner Fruchttod in der 34. Ssw.

Bei 59 Frauen fielen die Delta E 450-Werte in Zone III (29,8 %) 1 Kind war rh-negativ (Fall Nr. 212, s.S. 21). Es war formell der Zone III zugeordnet worden.

17 rh-positive Kinder der Zone III (76,2 %) hatten den erwarteten Hb-Wert unter 9 g/100 ml, durchschnittlich 7,9 g/100 ml. Bei 3 Neugeborenen lag der Hb-Wert zwischen 9 und 16 g/100 ml, durchschnittlich bei 12,2 g/100 ml. 26 Kinder der Zone III erhielten eine intrauterine Transfusion. 12 Kinder mit Delta E 450-Werten der Zone III waren ohne Hb-Bestimmung verstorben (intrauteriner Fruchttod).

Tabelle 7: Zuverlässigkeit der Fruchtwasser-Untersuchungen

Schädigungsgrad des Kindes	Letzte Fruchtwasser-Untersuchung					Gesamt
	Zone I	Zone II unten	Zone II mitte	Zone II oben	Zone III	
rh-negativ	9	7 ^{1b}	11 ^{1c}	1 ^{1d}	1 ^{1a}	29
rh-positiv Hb>16g/100ml	20	12 ^{2a}	7 ^{2b}	3 ^{2c}	-	42
rh-positiv Hb 9-16g/100ml	4 ^{3a}	8	25	24	1 ^{2d} +2 ^{2d}	64
rh-positiv Hb<9g/100ml	-	-	-	3 ^{3b}	17	20
Nach intrauteriner Transfusion erkrankt (Hb $\approx$ 9g/100 überlebend ml)	-	-	-	2	12	14
Nach intrauteriner Transfusion verstorben (i.u.od.p.p.)	-	-	-	-	14	14
ohne Hb-Bestimmung verstorben (i.u.od.p.p.)	-	1 ^{4a}	1 ^{4b}	1 ^{4c}	12	15
Gesamt	33	28	44	34 -2 ^{1d,4c}	59 -2 ^{1a,2d}	198(-4)

Anmerkungen:

1. Fruchtwasserspektrum nicht auswertbar

Die folgenden Ergebnisse wurden hier tabellarisch einer Liley Zone zugeordnet; tatsächlich waren sie vom Laboratorium als "nicht auswertbar wegen Mekoniumbeimengung" befundet worden:

1a 212: 37. Ssw. Einleitung ; Kind rh-negativ

1d 125: 38. Ssw. Sektio; Kind rh-negativ

2d 214: 36. Ssw. Einleitung; Hb 11,2g/100 ml

4c 191: intrauteriner Fruchttod in der 34. Ssw. ;
Kind ohne Hb - Bestimmung verstorben

2. Fehlprognosen

unerwartet rh-negativ:

1b 004: 39. Ssw. Einleitung
044: 37. " spontan
053: 38. " Einleitung
133: 39. " Sectio
180: 37. " Einleitung
183: 39. " Sectio
199: 39. " Sectio

1c 059: 34. Ssw. spontan
060: 37. " Sectio
070: 42. " spontan
113: 41. " Sectio
121: 39. " Sectio
160: 41. " Sectio
177: 34. " Einleitung
218: 38. " spontan
231: 39. " Sectio
251: 38. " Einleitung
262: 36. " Einleitung

Hb höher als erwartet:

2a 001: Hb 17,2 g/100 ml
011: " 19,7 "
026: " 17,5 "
052: " 18,2 "
098: " 22,0 "
127: " 18,5 "
168: " 17,2 "
176: " 21,0 "
207: " 18,0 "
232: " 19,6 "
253: " 18,9 "
259: " 18,0 "

2b 042: Hb 19,0 g/100 ml
081: " 20,0 "
114: " 21,0 "
141: " 21,0 "
150: " 17,8 "
161: " 17,5 "
243: " 17,2 "

2c 099: Hb 19,2 g/100 ml
140: " 17,2 "
202: " 17,3 "

2d 120: Hb 12,8 g/100 ml
158: " 12,5 "

Hb niedriger als erwartet:

3a 007: Hb 14,8 g/100 ml
072: " 13,4 "
077: " 13,9 "
079: " 10,6 "

3b 010: Hb 3,0 g/100 ml
075: " 6,8 "
189: " 5,4 "

Verstorben ohne Hb-Bestimmung (Kind: rh-positiv)

4a 223: 41. Ssw. Sectio, p.p. gestorben (Hydrops)

4b 153: 36./37. Ssw. intrauteriner Fruchttod

3.341 Die Treffsicherheit der Prognosen über den Grad der Rh-Schädigung in den drei Verdachtszonen nach Liley (Tab. 8)

Tabelle 8. Diagnostische Zuverlässigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchungen. Zoneneinteilung nach Liley. (194 Voraussagen über den Schweregrad der Rh-Schädigung von Neugeborenen. Die auf S. 21 aufgeführten mekoniumhaltigen Fruchtwasserproben bleiben unberücksichtigt).

Zone I				
erwarteter Hb-Wert: >16g/100ml				
Anzahl	richtige Vorhersagen	falsche Vorhersagen		Zuverlässigkeit
		Schweregrad der Rh-Schädigung unterschätzt Hb: 9-16g/100ml	überschätzt	
33	29	4	-	87,8%

Zone II				
erwarteter Hb-Wert: 9-16g/100ml				
Anzahl	richtige Vorhersagen	falsche Vorhersagen		Zuverlässigkeit
		Schweregrad der Rh-Schädigung unterschätzt Hb: <9g/100ml i.u.od.p.p. gestorben	überschätzt Hb: >16g/100ml	
104	59	5	40	56,7%

Zone III				
erwarteter Hb-Wert: < 9g/100ml i.u.od.p.p.gest.				
Anzahl	richtige Vorhersagen	falsche Vorhersagen		Zuverlässigkeit
		Schweregrad der Rh-Schädigung unterschätzt	überschätzt Hb: 9-16g/100ml	
57	55	-	2	96,5%

Bei Delta E 450-Werten in Zone I erwarten wir nicht oder nur geringgradig geschädigte Kinder mit Hb-Werten über 16 g/100 ml. In 29 von 33 Fällen hat sich diese Prognose bestätigt (Tab. 8). In 4 Fällen wurde der Schädigungsgrad der Kinder unterschätzt. Der Hb-Wert nach der Geburt lag in 3 Fällen (Fall Nr. 007, 072, 077) unwesentlich, in einem Fall (Fall Nr. 079) aber wesentlich tiefer als erwartet (s. auch Tab. 9, S. 25). Die Zuverlässigkeit der Vorhersage beträgt in Zone I 87,8 % (Tab. 8).

In Zone II betrug die Zuverlässigkeitsrate nur 56,7 % (Tab. 8). Von 104 Prognosen waren 59 richtig (Hb zwischen 9 und 16 g/100 ml) und 45 Prognosen falsch. Davon wurde der Schweregrad der Erkrankung der Kinder in 40 Fällen ungünstiger beurteilt als er sich tatsächlich herausstellte. Zu dieser Gruppe zählen allein 18 rh-negative Kinder in Zone II (Tab. 7). In 5 Fällen wurde der Schweregrad der Erkrankung anscheinend unterschätzt: Der Hb-Wert nach der Geburt lag wesentlich tiefer als angenommen oder die Kinder starben intrauterin oder post partum (Tab. 7).

In Zone III ergab sich die höchste Zuverlässigkeitsrate von 96,5 % (Tab. 8). Von 57 Vorhersagen über den Schädigungsgrad des Kindes waren 55 richtig, 2 Vorhersagen waren falsch negativ, d.h. der tatsächliche Hb-Wert nach der Geburt lag höher als erwartet (Tab. 7).

3.342 Die Fehlprognosen

3.3421 Unterschätzungen des Schweregrades der Rh-Schädigung Neugeborener (Tab. 9)

Tabelle 9. Fehlprognosen auf Grund von Fruchtwasseranalysen (n=194). 9 Unterschätzungen des Schweregrades der Rh-Schädigung von Neugeborenen, davon 4 Fälle in Zone I und 5 Fälle in Zone II.

Zone I Prognose: Hb: >16g/100ml Fehlprognose: Hb: <16g/100ml				
Hb nach der Geburt	Nr.	Ssw.	Geburt	
14,8g/100ml	007	39.	sec.Sectio	
13,9"	077	40.	spontan	
13,4"	072	40.	spontan	
10,6"	079	38./39.	spontan	
Zone II Prognose: Hb: 9-16g/100ml Fehlprognose: Hb: <9g/100ml od.i.u.od.p.p. ohne Hb-Best.gest.				
Hb nach der Geburt	Nr.	Ssw.	Geburt	gestorben i.u. od. p.p.
6,8g/100ml	075	36.	pr.Sectio	1 Tg.p.p.
5,4"	189	38./39.	spontan	-
3,0"	010	32.	spontan	12 Std.p.p.
-	223	41.	sec.Sectio	1 Tg.p.p.
-	153	36./37.	-	i.u. Fruchttd

In Zone I hatten 4 Kinder einen Hb-Wert, der unter dem hier erwarteten Hb-Wert von mindestens 16 g/100 ml lag (Tab. 9). Durchschnittlich lag er um 2,8 g/100 ml tiefer, entsprach also einem Wert des unteren Drittels der Zone II. Bei den entsprechenden Delta E 450-Werten handelte es sich um Grenzwerte in unmittelbarer Nähe der Zone II. Mit Ausnahme des Falles 079 (s. S. 39) liegen hier also keine eindeutigen klinisch bedeutsamen Fehlinterpretationen vor. Die mittlere Schwangerschaftsdauer dieser Kinder betrug 39,5 Wochen. In allen Fällen kam es zur Geburt eines reifen, lebensfrischen Kindes, in 3 Fällen spontan, in einem Fall durch Sectio nach Geburtsstillstand.

In der Zone II wurde nach Tab. 9 offenbar in 5 Fällen die Gefährdung der Schwangerschaft unterschätzt. Nach den klinischen Befunden und nach den Ergebnissen der Obduktionen sind jedoch die perinatalen Todesfälle Nr. 010, 153, 223 kaum als Folgen hämolytischer Erkrankungen zu deuten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wurde jedoch die Gefährdung der Schwangerschaften Fall Nr. 075 und Fall Nr. 189 durch die hämolytische Anämie unterschätzt. Auch wenn Einzelfälle nicht mit letzter Sicherheit in die richtige Rubrik einzuordnen sind, kann zusammenfassend ausgesagt werden, dass weniger als 5 % der prognostischen Aussagen nach Liley-Zone II ein zu günstiges Bild über die Entwicklung der rh-bedingten hämolytischen Anämie vortäuschen.

3.3422 Überschätzungen des Schweregrades der Rh-Schädigung
Neugeborener (Tab. 10)

Tabelle 10. Fehlprognosen auf Grund von Fruchtwasseranalysen
(n = 194). 42 Überschätzungen des Schweregrades der Rh-Schädigung von Neugeborenen, davon 40 Fälle in Zone II und 2 Fälle in Zone III.

Zone II Prognose: Hb: 9-16g/100ml und rh-positiv Fehlprognose: Hb: > 16g/100ml (22 Fälle) oder rh-negativ (19 Fälle)										
Letzte untersuchung:		Zone II unten			Zone II mitte			Zone II oben		
rh-positiv	Anz.	Nr.	Ssw.	Geburt	Nr.	Ssw.	Geburt	Nr.	Ssw.	Geburt
Hb nach der Geburt										
17-18g/100ml	10	001 026 168 207 259	38. 38. 40. 41. 41.	Einltg. spontan spontan spontan Einltg.	150 161 243	38. 37. 39.	pr.Sect. pr.Sect. Einltg.	140 202	38. 36.	pr.S Einl
18-19g/100ml	4	052 127 253	39. 40. 38.	spontan Einltg. Einltg.	042	40.	spontan			
19-20g/100ml	4	011 232	41. 37.	spontan Einltg.	081	43.	spontan	099	38.	Einl
20-21g/100ml	3	176	39.	spontan	114 141	35. 38.	Einltg. Einltg.			
21-22g/100ml	1	098	40.	spontan						
Gesamt rh-pos.	22	12			7			3		
rh-negativ	18	004 044 053 133 180 183 199	39. 37. 38. 39. 37. 39. 39.	Einltg. Einltg. Einltg. pr.Sect. Einltg. pr.Sect. pr.Sect.	059 060 070 113 121 160 177	34. 37. 42. 41. 39. 41. 34.	Einltg. sec.Sect. spontan pr.Sect. sec.Sect. sec.Sect. spontan			
					218 231 251 262	38. 39. 38. 37.	spontan sec.Sect. Einltg. Einltg.			
Gesamt rh-neg.	18	7			11					
Zone III Prognose: Hb: <9g/100ml Fehlprognose: Hb: >9g/100ml										
12,5g/100ml	1	158	33.	pr.Sect.						
12,8g/100ml	1	120	32.	Einltg.						
Gesamt rh-pos.	2	2								

In Zone II kam es zu den meisten Überschätzungen des Schädigungsgrades (40 Fälle) (Tab. 10). Allein 18 Kinder mit Delta E 450-Werten der Zone II waren rh-negativ (die Lage ihrer Delta E 450-Werte ist auf S.42 Abb.5 aufgezeigt).

Bei 22 rh-positiven Kindern der Zone II lagen die Hb-Werte über 16 g/100 ml, durchschnittlich um 2,7 g/100 ml höher, während wir in jedem Fall ein mittelschwer geschädigtes Kind mit einem Hb-Wert zwischen 9 und 16 g/100 ml erwarteten. Bei über 50 % dieser Fälle lag der zuletzt gemessene Delta E 450-Wert in unmittelbarer Nähe der Grenze zwischen Zone I und II. Diese "Fehlprognosen" sind, da es sich um Grenzwerte handelt, diagnostisch weniger von Bedeutung, während sie jedoch die Einteilung der Zone II in Drittel berechtigt erscheinen lassen. In 7 Fällen lagen die entsprechenden Delta E 450-Werte jedoch im mittleren Drittel der Zone II und in 3 Fällen (Fall Nr. 099, 140, 202) sogar im oberen Bereich der Zone II (Tab. 10). Im Durchschnitt wurden die rh-positiven Kinder der Zone II, deren Rh-Schädigung auf Grund der Fruchtwasseranalyse überschätzt wurde, in der 39. Schwangerschaftswoche entbunden. Der Entbindungstermin lag damit später als der Entbindungstermin der richtig beurteilten Kinder der Zone II und erreichte sogar fast den Durchschnittsentbindungstermin der Zone I (39,5. Ssw.), der die Kinder bei richtiger Einschätzung ihres Gesundheitszustandes entsprochen hätten. 2 rh-positive Kinder dieser Gruppe wurden allerdings auf Grund der Lage der Delta E 450-Werte im oberen bzw. mittleren Drittel der Zone II unnötigerweise vor der 37. Schwangerschaftswoche entbunden (Fall Nr. 114 in der 35. Ssw. und Fall Nr. 202 in der 36. Ssw.). Die Hb-Werte dieser Kinder betrugen 17,3 bzw. 21,0 g/100 ml bei der Geburt. In 9 Fällen dieses Kollektivs der 22 falsch eingeschätzten rh-positiven Kinder der Zone II kam es zu einer Spontangeburt. In 10 Fällen wurde die Geburt eingeleitet. In 3 Fällen wurde primär durch Sectio entbunden (Fall Nr. 150, 161, 140).

18 Fehlprognosen in der Zone II (ca. 46 %) betreffen die rh-negativen Kinder. 7 rh-negative Kinder wiesen Fruchtwasserwerte

des unteren Drittels der Zone II auf und 11 rh-negative Kinder hatten Delta E 450-Werte der Zone II mitte.

Der Durchschnittsentbindungstermin der falsch beurteilten rh-negativen Kinder mit Delta E 450-Werten der Zone II lag in der 38. Schwangerschaftswoche. Bei 3 Kindern (15 %) kam die Geburt spontan in Gang. Im überwiegenden Teil der Fälle wurde die Geburt eingeleitet. In 8 Fällen (44 %) wurde durch Sectio entbunden, davon in 4 Fällen primär (Tab. 10).

In Zone III war in 2 Fällen (Fall Nr. 120, 158) (Tab. 10) eine stärkere Schädigung erwartet worden, als das rh-positive Kind tatsächlich nach der Geburt aufwies. Die Hb-Werte lagen im Mittel um 3,2 g/100 ml höher als erwartet. Das entspricht Hb-Werten, die nach Delta E 450-Werten im mittleren Bereich der Zone II erwartet werden. In beiden Fällen handelte es sich um Grenzwerte, wobei die Beurteilung des Absorptionsspektrums von Fall Nr. 120 durch eine hohe Extinktion bei 405 nm erschwert war (Delta E 405 = 0,56).

Die beiden falsch eingeschätzten Kinder der Zone III wurden in der 33. bzw. 32. Schwangerschaftswoche entbunden.

(Fall Nr. 158: primäre Sectio in der 33. Ssw. und
Fall Nr. 120: Einleitung in der 32. Ssw.)

Auf Grund der Fehleinschätzung durch die Fruchtwasseranalyse wurden die 2 Kinder durch die extrem frühe Geburtseinleitung erheblich gefährdet. Ein Kind konnte durch mehrere Austauschtransfusionen am Leben erhalten werden, ein Kind verstarb jedoch einen Tag post partum in der 32. Schwangerschaftswoche an Unreife bei einem Hb-Wert von 12,8 g/100 ml (Fall Nr. 120).

Fall Nr. 120: Seit der 28. Ssw. ansteigende Delta E 450-Werte (Klinik in Ulm); erster Delta E 450-Wert in der I. Universitäts-Frauenklinik München 0,28 in der 31./32. Ssw. Die Geburt wurde daraufhin Anfang der 32. Ssw. eingeleitet. Das Kind starb 1 Tag p.p. nach 4 Austauschtransfusionen an Unreife bei einem Hb-Wert von 12,8 g/100 ml.

3.34221 Die diagnostische Wertigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchungen insbesondere im Hinblick auf die rh-negativen Kinder

29 rh-negative Schwangere (14,6 %) unseres Patientengutes wurden von einem rh-negativen Kind entbunden (Tab. 7 u. 10).

Verteilung in drei Verdachtszonen nach Liley:

9 Frauen (27,3 %) mit Delta E 450-Werten in Zone I bekamen rh-negative Kinder (Tab. 7). In der Zone II wurden 18 Frauen (19,2 %) von einem rh-negativen Kind entbunden. Dabei fiel der letzte Delta E 450-Wert 7 mal ins untere Drittel und 11 mal ins mittlere Drittel.

Mittelwerte der korrigierten Extinktion Delta E 450 des Fruchtwassers rh-negativer Kinder im Verlauf der Schwangerschaft (Tab. 11):

Tabelle 11. Mittlere Extinktionen Delta E 450 rh-negativer Kinder im Vergleich mit den Normalwerten

Ssw.:	32.-32.	33.-34.	35.-36.	37.-38.	39.-40.
Zone I n = 12	0,070	0,050	0,020	0,017	0,008
Zone II n = 57	0,080	0,074	0,055	0,051	0,040
Normal- werte (40) n = 35	0,046	0,036	0,034	0,018	0,008

Zeitpunkt der Entbindung bei rh-negativen Kindern:

Nur bei 7 Patientinnen wurde die Entbindung am Termin abgewartet. Bei dem überwiegenden Teil (75,9 %) der rh-negativen Mütter mit rh-negativem Kind wurde die Geburt vorzeitig eingeleitet, durchschnittlich in der 37,6. Schwangerschaftswoche (Tab. 12).

Tabelle 12. Zeitpunkt der Entbindung bei 29 rh-negativen Kindern

Entbindungs- termin	Anzahl der Fälle	Pat. Nr.
34.-36. Ssw.	4	030, 059, 177, 262
37.-38. Ssw.	10	006, 044, 053, 057, 060, 180, 218, 251.
39.-40. Ssw.	8	004, 012, 096, 121, 133, 183, 199, 231
am Termin	7	028, 049, 037, 070, 113, 160, 263

Der Entschluss zur Einleitung der Geburt war bedingt durch die Lage der Delta E 450-Werte und in einigen Fällen unterstützt

durch besonders schwerwiegende Anamnesen (z.B. Fall Nr. 231 und 262).

Fall Nr. 231: IV. Graviddtät, kein lebendes Kind in der Anamnese, Lage der Delta E 450-Werte im mittleren Drittel der Zone II, Einleitung in der 39. Ssw., Entwicklung eines rh-negativen Kindes durch Sectio nach Geburtsstillstand.

Fall Nr. 262: IV. Graviddtät, 3 Totgeburten in der Anamnese, Lage der Delta E 450-Werte in der Mitte der Zone II, Einleitung in der 36./37. Ssw. (da zweimaliger vorausgehender intrauteriner Fruchttd in der 28. bzw. 35. Ssw.), Entwicklung eines rh-negativen Kindes (Spiegelgeburt).

Entbindungsart bei rh-negativen Kindern:

Wie in Tabelle 13 dargestellt, kam etwa ein Drittel der 29 rh-negativen Kinder unseres Patientengutes durch Spontangeburt zur Welt. In einem weiteren Drittel der Fälle wurde die Geburt eingeleitet und das übrige Drittel der rh-negativen Kinder wurde durch Sectio entbunden. Dabei kam es in 4 Fällen zur primären Sectio (Fall Nr. 113, 133, 183, 199).

Fall Nr. 113: Letzter Delta E 450-Wert: 0,07 in der 38. Ssw., primäre Sectio wegen "ansteigender Delta E 450-Werte"

Fall Nr. 133: Letzter Delta E 450-Wert: 0,03 in der 39. Ssw., primäre Sectio wegen Tubenligatur und "Rh-Inkompatibilität"

Fall Nr. 183: Letzter Delta E 450-Wert: 0,03 in der 36. Ssw., primäre Sectio wegen Tubenligatur und "Rh-Inkompatibilität"

Fall Nr. 199: Letzter Delta E 450-Wert: 0,03 in der 36. Ssw., primäre Sectio wegen "Rh-Inkompatibilität" und colitis ulcerosa.

In 5 Fällen kam es zur sekundären Sectio aus geburtshilflicher Indikation (Fall Nr. 060, 121, 125, 160, 231).

Tabelle 13. Entbindungsart der 29 rh-negativen Kinder

Entbindungsart	Anzahl der Fälle
Spontangeburt	9
Einleitung	11
Sectio primär	4
Sectio sekundär	5

4 DISKUSSION: DIAGNOSTISCHE ERGEBNISSE

4.1 Der Antikörpernachweis

Der Nachweis von Antikörpern war Hilfsmittel zur Einengung des Kreises der auf Blutgruppeninkompatibilität verdächtigen Schwangeren und galt als Indikation für die erforderliche Amnionpunktion und Fruchtwasseruntersuchung (32). Andere Autoren wie Krause (26), Baumgarten (4) und Mast (40) hielten ebenfalls bei jedem positiven Antikörper-Befund eine spektralanalytische Fruchtwasseruntersuchung für erforderlich, während Ojala (44), Cherry (13), Muller (43), Bjerre et al (9) eine Amnionpunktion nur durchführten, wenn ein Antikörpertiter von 1 : 8 und darüber ermittelt wurde oder eine schwer belastete Anamnese vorlag. In der I. Universitäts-Frauenklinik München werden aus der Höhe des Antikörpertiters keine Rückschlüsse auf den Grad der Gefährdung des Feten und keine Folgerungen auf die durchzuführende Therapie gezogen. Bereits 1950 wiesen Berndt, Bickenbach und Feldmann (6) mit ihrer Arbeit über die anamnestischen Reaktionen bei rh-negativer Frucht darauf hin, dass Rückschlüsse aus der Höhe des Antikörpertiters zu schweren Fehlinterpretationen in der antenatalen Diagnostik führen können. Krause (27) konnte keine Korrelation der mütterlichen Titerwerte mit der Hämoglobinkonzentration des Neugeborenen ermitteln. Ausserdem konnte er hinsichtlich des mütterlichen Antikörpertiters keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen leichten und schweren Verlaufsformen der Rh-Inkompatibilität nachweisen.

Pfleiderer (45) untersuchte 189 Antikörperträgerinnen; 17 % wurden von einem rh-negativen Kind entbunden. Mast (40) fand unter 10 Frauen mit einem Antikörpertiter von 1 : 512 allein 4 Frauen mit rh-negativem Kind. An der I. Universitäts-Frauenklinik München bekamen von 198 Antikörper-positiven Frauen 29 (14,6 %) ein rh-negatives Kind. Davon hatten 10 Frauen mit rh-negativem Kind einen Antikörpertiter von $> 1 : 40$. Bei einer Patientin (Fall Nr. 006) wurde in der 28. Schwangerschafts-

woche ein Antikörpertiter von 1 : 4032, in der 32. Schwangerschaftswoche ein Titer von 1 : 2048 festgestellt (Delta E 450: 0,01 in der 37. Ssw.). Nach einer Einleitung in der 37. Schwangerschaftswoche wurde die Patientin von einem rh-negativen Kind entbunden. In der Anamnese war eine Abrasio (mens 3) und ein gesundes Kind angegeben worden.

Von den 14 Frauen unseres Patientengutes, bei denen ein intrauteriner Fruchttod (teilweise mit Macerationen III. Grades) auftrat, hatten 9 Frauen einen Titer von 1 : 40, eine Frau wies sogar einen Titer von nur 1 : 10 auf (Fall Nr. 205).

Unsere Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass die Höhe des Antikörpertiters kein zuverlässiges Kriterium für das Ausmass der intrauterinen Schädigung bei Rh-Inkompatibilität darstellt.

4.2 Das ABO-Blutgruppenmerkmal der Schwangeren

In der Literatur (1, 14, 33, 50, 57, 58) wird häufig vermutet, dass bei ABC-Inkompatibilität von Mutter und Kind eine Rh-Sensibilisierung der Mutter verhindert bzw. wesentlich eingeschränkt ist. Cohen et al (14) nehmen an, dass dem die sofortige Auflösung von fetalen Erythrozyten durch Anti-A und Anti-B zugrunde liegt, noch bevor die Bildung von Rh-Antikörpern angeregt werden konnte. In ihrem Patientengut stellen sie 126 Kinder aus ABC-inkompatiblen Schwangerschaften, die nur leicht an morbus haemolyticus neonatorum erkrankt waren 366 Kindern aus ABC-kompatiblen Schwangerschaften mit schwererer Verlaufsform des morbus haemolyticus neonatorum gegenüber.

In unserem Patientengut erscheint eine Verbesserung des Schweregrades des morbus haemolyticus neonatorum bei Inkompatibilität von Mutter und Kind bezüglich des ABO-Blutgruppenmerkmals nicht signifikant (s. S. 13 Tab. 2). Die perinatale Letalität bei ABC-inkompatiblen Schwangerschaften liegt nur um etwa 1,5 % günstiger als bei ABC-kompatiblen Schwangerschaften. Allerdings ist in unserem Patientengut das Blutgruppenmerkmal O, das nach Angabe von Scott et al (57) bei ABO-Inkompatibilität grössten Schutz

vor Rh-Sensibilisierung verleiht, prozentual unterrepräsentiert (s. S. 13 Tab. 1). Ferner ist zu berücksichtigen, dass bei Fällen, in denen trotz einer ABO-Inkompatibilität ein morbus haemolyticus neonatorum auftritt, die Rh-Sensibilisierung im allgemeinen aus einer früheren ABO-kompatiblen Schwangerschaft herrührt. Scott (57) untersuchte daher 8 rh-negative Patientinnen, die bereits in den ersten Schwangerschaft Antikörper aufwiesen, obwohl sie in ihrer Anamnese weder Aborte noch Bluttransfusionen angaben. Er gelangte dabei zu folgenden Ergebnissen:

Bei 5 Müttern bestand ABO-Kompatibilität mit dem Kind.

Keine der erstgebärenden 8 Antikörper-positiven Frauen hatte Blutgruppe O.

Alle 8 Frauen brachten männliche Kinder zur Welt.

Scott (57) warf in diesem Zusammenhang die Frage auf, ob am y-Chromosom haftende Faktoren den Erythrozyten stärkeren Antigen-Charakter verleihen.

4.3 Die geburtshilfliche Anamnese

In der Gruppe der Patientinnen ohne anamnestische Hinweise auf morbus haemolyticus neonatorum ergab sich eine perinatale Letalität von 11,1 % (s. S. 14 Tab. 3). Mast (40) gibt hier eine perinatale Letalität von 6,3 % an. Robertson (53, 54), Walker, Murray (63), Tovey, Valaes (60) ermittelten in diesem Kollektiv eine Letalität zwischen 7 und 8 %.

In den Fällen, in denen bereits ein intrauteriner Fruchttod vorausgegangen war, trat eine besonders hohe Letalität von 36,4 % auf. Lässt man die rh-negativen Kinder ausser acht, steigt die Quote sogar auf 52,0 %. Diese Zahlen entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen: Allen (2), Robertson (53, 54), Walker, Murray (64) und Mast (40) nennen hier eine Letalität von 36 bis 50 %. Wenn ein intrauteriner Fruchttod vorausgegangen ist, kann die geburtshilfliche Anamnese in einigen Fällen Hinweise geben, denn auch in unserem Kollektiv hat sich die Regel bestätigt, dass in einer nachfolgenden Schwangerschaft ein rh-positives Kind nur selten

intrauterin den Zeitpunkt überlebt, an dem in einer früheren Schwangerschaft ein Fetus abgestorben ist (40).

Es überrascht der relativ hohe Prozentsatz an rh-negativen Kindern (25,0 %), wenn die Anamnese mit Totgeburten belastet war. Hier hätte die ausschliessliche Berücksichtigung der geburtshilflichen Anamnese in der antenatalen Diagnostik in jedem Fall zu einer falschen Prognose geführt.

Die oben genannten Aussagen hinsichtlich der Gefährdung der Kinder in den einzelnen anamnestischen Gruppen bestätigen sich auch bei einer Betrachtung der Durchschnitts-Delta E 450-Werte der betreffenden Kollektive: So war der Durchschnitts-Delta E 450-Wert mit 0,2945 am höchsten bei den Müttern, die Totgeburten in der Anamnese angaben, während er nur wenig differierte bei Müttern, die post partum gestorbene Kinder angaben (Delta E 450: 0,149) gegenüber den Müttern mit ausschliesslich lebenden Kindern in der Anamnese (Delta E 450: 0,118).

Insgesamt kann gesagt werden, dass allein auf Grund der geburtshilflichen Anamnese keine zuverlässigen Aussagen über den Zustand des Kindes gemacht werden können, denn in mehr als 30 % unserer Fälle hätte dies zu schwerwiegenden Fehldeutungen geführt.

4.4 Die Spektrophotometrie des Fruchtwassers

4.4.1 Durchschnittswerte der korrigierten Extinktion Delta E 450

Bei normalem Fruchtwasser ohne Rh-Konstellation ergibt sich ein nahezu kontinuierlicher Abfall der Durchschnittsextinktionswerte im Verlauf einer Schwangerschaft (40). Die Bilirubin-Konzentration des Fruchtwassers nimmt nämlich im Verlauf einer normalen Schwangerschaft stetig ab; dies hängt zusammen mit der Abnahme der Albumin-Konzentration der Amnionflüssigkeit (32). Dieser Erscheinung wird im Gegensatz zu Freda (18) im Liley-Schema dadurch Rechnung getragen, dass die Begrenzungslinien zwischen den Zonen nicht waagrecht, sondern abfallend verlaufen.

Es gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen, wenn im Verlauf einer Schwangerschaft der Bilirubingehalt des Fruchtwassers ansteigt.

Die Durchschnitts-Delta E 450-Werte unseres Patientengutes (s. S. 17 Tab. 5) in Zone I fielen gegen Ende der Schwangerschaft kontinuierlich ab. Zum Teil lagen sie sogar niedriger als die entsprechenden Durchschnittswerte bei Schwangerschaften ohne Rh-Inkompatibilität. Eine Unterscheidung rh-negativer Kinder von leicht erkrankten rh-positiven Kindern ist also auf diese Weise nicht möglich.

Auch in der Zone II wurde ein Abfall der Werte von der 28. bis 40. Schwangerschaftswoche gefunden.

In der Zone III konnte kein Abfall der Werte mehr festgestellt werden. Es zeigt sich dagegen ein plötzlicher und steiler Anstieg der korrigierten Extinktion Delta E 450 in der 37. bis 38. Schwangerschaftswoche.^{x)} Das Kind kann hier nur durch eine vorzeitige Geburtseinleitung vor schwerster Schädigung bewahrt werden. In der 39. Schwangerschaftswoche erfolgt nochmals ein steiler Anstieg des Durchschnitts-Delta E 450-Wertes. Kein Kind der Zone III konnte in unserem Patientengut nach der 39. Schwangerschaftswoche gerettet werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur (3, 21, 22, 27, 29, 30, 38, 62) konnten wir eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der korrigierten Extinktion Delta E 450 des Fruchtwassers und der Hämoglobin-Konzentration des Kindes nach der Geburt als dem zuverlässigsten Kriterium für den Schweregrad der kindlichen Erkrankung feststellen.

Korrelationskoeffizient:

I. Universitäts-Frauenklinik, München:	0,6238
Universitäts-Frauenklinik Jena (65):	0,938
Universitäts-Frauenklinik Münster/Westf. (40):	0,7365

^{x)} Anm.:

Da die Kollektive der 28.-40. Ssw. (s.S.17 Tab.5) nicht identisch sind, kann die Änderung der mittleren korrigierten Extinktionen Delta E 450 im Verlauf der Schwangerschaft nur mit Vorbehalt als repräsentativ angesehen werden.

4.42 Die diagnostische Wertigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchung

Insgesamt waren von 194 Prognosen über den Grad der Rh-Schädigung 143 Voraussagen zutreffend, 51 Prognosen wichen von dem erwarteten Hb-Wert mehr oder weniger ab (s. S. 23 Tab. 8). In 4 Fällen unseres Patientengutes (n = 198) war eine Prognose wegen der Mekoniumbeimengung des Fruchtwassers nicht möglich (s. S. 21).

Damit ergab die spektrophotometrische Untersuchung des Fruchtwassers an der I. Universitäts-Frauenklinik München eine Treffsicherheit von 73,7 %.

Tabelle 14. Die prozentuale Zuverlässigkeit der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchung an der I. Universitäts-Frauenklinik München in Gegenüberstellung mit anderen Autoren

Autor	Jahr	Anzahl der untersuchten Patientinnen	prozentuale Zuverlässigkeit
Bowman, Pollock (10)	1965	252	76,6 %
Berg (59)	1967	80	85 %
Kubli, Spielmann (28)	1967	80	80-90 %
Mc Cutcheon, Little (41)	1967	102	87 %
Walker (61)	1967	74	70,3 %
Jonasson, Persson (23)	1968	76	55 %
Brazie, Bowes, Ibbot (11)	1969	137	86 %
Mast (40)	1969	108	91,7 %
Kopecky (25)	1970	68	82,4 %
Ojala (44)	1971	138	50,3 %
Pridmore (48)	1972	716	88,8 %
I. Universitäts-Frauenklinik München	1972	194	73,7 %

4.421 Die Fehlprognosen

In unserem Patientengut wurde bei insgesamt 51 Fehlprognosen (s. S. 21/22 Tab. 7) die Gefährdung der Kinder in 82 % der Fälle zu hoch eingeschätzt (s. S. 27 Tab. 10), d.h. diese Kinder hatten einen höheren Hb-Wert im Nabelschnurblut und waren damit weniger geschädigt als wir erwarteten.

In 18 % der Fehlprognosen wurde die Gefährdung der Kinder unterschätzt (s. S. 25 Tab. 9). Die Kinder hatten einen niedrigeren Hb-Wert als die Fruchtwasseranalyse erwarten liess.

Fridmore (48) kam mit 70 % Überschätzungen gegenüber 30 % Unterschätzungen des Schädigungsgrades der Kinder in seinem Patientengut zu einem ähnlichen Ergebnis.

Liley (37) erklärte zum Problem der Fehlprognosen, dass es nahezu unmöglich sei, Grenzen in einem biologischen System zu ziehen; Diagramme stellten immer Vereinfachungen dar und sollten nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Die im folgenden aufgeführten Krankengeschichten zeigen auch, dass interkurrierende Ereignisse den Ablauf einer Schwangerschaft mit hämolytischer Erkrankung ungünstig beeinflussen können. Deswegen sind die Fehlprognosen mit einer Unterschätzung des Schädigungsgrades nicht unbedingt dem Fruchtwasserbefund anzulasten.

4.4211 Unterschätzungen der Rh-Schädigung

Von den neun Unterschätzungen des Schädigungsgrades in unserem Patientengut (s. S. 25 Tab. 9) sind die folgenden klinisch besonders bedeutsam:

Fall Nr. 079: Anamnese: 1 gesundes Kind
(Zone I)

Antikörpertiter: <1:10

Delta E 450-Werte: 0,04 in der 32. Ssw.

0,03 in der 34. Ssw. (Zone I!)

In der 38./39. Ssw. kam es zur Spontangeburt
(grünes Fruchtwasser) eines anämischen Kindes
(Hb: 10,6g/100ml), das 5 Austauschtransfusionen
benötigte.

Fall Nr. 223: Anamnese: 1 Totgeburt (3 Wo. über Termin)
(Zone II Antikörpertiter: 1:10 + 1 : 40 Ø
unten) Delta E 450-Werte: 0,04 in der 35. Ssw.
0,03 in der 37. Ssw.

Nach einer Sectio am wehenlosen Uterus in der 41. Ssw. kam es zur Entwicklung eines asphyktischen überreifen Kindes, das kurze Zeit nach der Verlegung in die Kinderklinik verstarb (lt. Sektionsprotokoll an pulmonaler Insuffizienz).

Fall Nr. 153: Anamnese: 3 gesunde Kinder
(Zone II 1 Abrasio mens IV
mitte)

Antikörpertiter: 1:512 +
Delta E 450-Werte: 0,085 in der 33. Ssw.
(Fruchtwasser gelblich)
0,055 in der 35. Ssw.

In der 36./37. Ssw. kam es zu einem intrauterinen Fruchttd.

Fall Nr. 010: Anamnese: 1 gesundes Kind
(Zone II 1 p.p. gestorbenes Kind
oben) 3 Totgeburten

Antikörpertiter: 1:512 +
1:1024 + (!)

Delta E 450-Werte: 0,20 in der 31. Ssw.
0,17 in der 31. Ssw.
0,13 in der 32. Ssw.

Die Geburt kam nach der Amnionpunktion in der 32. Ssw. spontan in Gang. Das schwer geschädigte (Hb: 3,0g/100ml), asphyktische Kind starb 12 Stunden nach der Geburt. (Pathologisch kein Anhalt für morbus hämolyticus neonatorum als Todesursache).

4.4212 Überschätzungen der Rh-Schädigung

Auf Grund der 25 Überschätzungen des Schädigungsgrades rh-positiver Kinder (s. S. 27 Tab. 10) in Zone II und III kam es in mindestens 20 % der Fälle (Fall Nr. 114, 202, 158, 120) zu einer verfrühten Geburtseinleitung und damit zu einer vermeidbaren Gefährdung der Kinder. In 3 Fällen wurde eine primäre Sectio (Fall Nr. 140, 150, 161) vorgenommen, die bei richtiger Beurteilung der kindlichen Erkrankung eventuell vermeidbar gewesen wäre. Mehrfach weisen Autoren (19, 27, 66) darauf hin, dass in jedem Fall zunächst die Spontangeburt anzustreben sei. Durch die grössere fetomaternalen Mikrotransfusion bei Sectio wird die Sensibilisierung der Mutter verstärkt und dadurch die Prognose für nachfolgende Kinder verschlechtert (19, 66).

Fall Nr. 120: Anamnese: 2 gesunde Kinder
(Zone III)

1 Totgeburt

1 Abortus mens III

Antikörpertiter: >1:40

Delta E 450-Wert: 0,28 in der 31./32. Ssw.

Wegen der Lage der Delta E 450-Werte wurde
die Geburt Anfang der 32. Ssw. eingeleitet.

Das Kind starb 1 Tag p.p. an Frühgeburt-
lichkeit (Hb: 12,8g/100ml).

Hier hätte ein weiteres Abwarten des Schwangerschaftsverlaufes
oder eine intrauterine Transfusion die Überlebenschancen des
Kindes eventuell verbessert. Im Laborbefund war darauf hingewie-
sen worden, dass wegen der hohen Extinktion 405 (0,56) die Beur-
teilung des Delta E 450-Wertes problematisch sei.

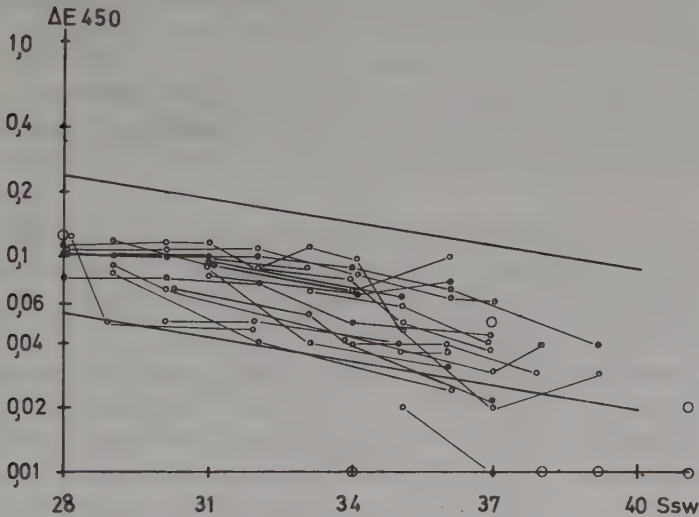
Von den 18 Überschätzungen des Schädigungsgrades bei rh-nega-
tiven Kindern (s. S. 21/22 Tab. 7) sind als schwerwiegende
Fehlprognosen die 11 rh-negativen Kinder mit Delta E 450-Werten
in Zone II mitte (s. S. 27 Tab. 10) zu nennen.

4.42121 Die diagnostische Wertigkeit der spektrophotometrischen
Fruchtwasseruntersuchungen insbesondere im Hinblick auf
die rh-negativen Kinder

Liley (37) erklärte 1969 auf einem Symposium zum Rh-Problem,
die Grenze zwischen der Zone I und II sei seiner Meinung nach
nicht hoch genug gewählt, um alle rh-negativen Kinder noch in
Zone I erfassen zu können.

In unserem Patientengut hatten über die Hälfte der rh-negativen
Kinder (65,5 %) Delta E 450-Werte der Zone II (Abb. 5).

Abb. 5. Lage der Delta E 450-Werte der 29 rh-negativen Kinder unseres Patientengutes



Wenn man rh-negative Kinder nur bei Delta E 450-Werten in Zone I erwartet, so waren in unserem Kollektiv von 29 rh-negativen Kindern 20 Fehlprognosen zu verzeichnen, da ihre Delta E 450-Werte in den pathologischen Fruchtwasserbereich fielen. Das ergibt eine Zuverlässigkeit der Prognose auf Grund von Fruchtwasseranalysen bei rh-negativen Kindern von nur 31 %.

Wie bei den mittleren Extinktionen Delta E 450 rh-positiver Kinder zeigte sich auch bei rh-negativen Kindern ein Abfall der Extinktionswerte im Verlauf der Schwangerschaft in Zone I und Zone II (s. S. 31 Tab. 11).

Insgesamt lagen die Durchschnitts-Delta E 450-Werte rh-negativer Kinder etwas niedriger als die entsprechenden Delta E 450-Werte rh-positiver Kinder (s. S. 17 Tab. 5).

Übereinstimmung mit den Normalwerten ergab sich in Zone I nur zwischen der 37. und 40. Schwangerschaftswoche.

Wurden bei Patientinnen, die später von einem rh-negativen Kind

entbunden wurden, mehrere Fruchtwasserpunktionen durchgeführt, so ergaben sich mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer in fast allen Fällen abfallende Delta E 450-Werte. Nur bei einer Patientin (Fall Nr. 113) war eine ansteigende Tendenz der Delta E 450-Werte zu verzeichnen:

(Delta E 450: 0,09; 0,08; 0,05; 0,04; 0,07 - bei der letzten Fruchtwasserprobe lag eine hohe Extinktion 405 (0,39) vor.)

Eine gewisse Aussagekraft kann also höchstens der in allen Fällen stark abfallenden Tendenz der Delta E 450-Werte im Verlauf einer Schwangerschaft mit einem rh-negativen Kind zugebilligt werden.

Der Zeitpunkt der Geburt lag zwar im allgemeinen bei den rh-negativen Kindern merklich höher als bei den rh-positiven Kindern; es kam jedoch in zwei Fällen zu einer extrem frühen Geburtseinleitung in der 33./34. Schwangerschaftswoche (Fall Nr. 177) und in der 34. Schwangerschaftswoche (Fall Nr. 059). Beide Kinder hatten wegen ihrer extremen Unreife eine umfangreiche postnatale Therapie nötig, konnten jedoch in erheblich gebessertem Zustand entlassen werden.

Wie unsere Ergebnisse zeigten, können die gesunden rh-negativen Kinder durch die spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung nicht von den leicht geschädigten rh-positiven Kindern unterschieden werden. Dies führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer unnötigen Gefährdung für Mutter und Kind.

5 THERAPEUTISCHE ERGEBNISSE

5.1 Die vorzeitige Geburtseinleitung

Der Zeitpunkt der vorzeitigen Geburtseinleitung wurde in unserem Patientengut ausschliesslich von dem spektrophotometrisch erhobenen Fruchtwasserbefund, ohne Rücksicht auf die Höhe des Antikörpertiters und die geburtshilfliche Anamnese abhängig gemacht.

Von den 198 rh-negativen Frauen unseres Patientengutes wurden entbunden:

vor der 32.Ssw.	zwischen der 33.u.36.Ssw.	zwischen der 37.u.38.Ssw.	zwischen der 39.u.42.Ssw.	nach der 42.Ssw.
23 Frauen	42 Frauen	54 Frauen	78 Frauen	1 Frau
11,6 %	21,2 %	27,3 %	39,4 %	0,5 %

Tabelle 15. Zeitpunkt der Entbindung, bezogen auf die Zonenverteilung nach Liley

Frucht- wasser- befund	vor der 32.Ssw.	33.-36.Ssw.	37.-38.Ssw.	39.-42.Ssw.	nach der 42.Ssw.
Zone I	-	1	7	25	-
Zone II	2	14	37	52	1
Zone III	21	27	10	1	-

In der Zone I betrug also die Schwangerschaftsdauer im Durchschnitt 39,5 Schwangerschaftswochen, in der Zone II 38,3 Schwangerschaftswochen und in der Zone III wurde durchschnittlich in der 33,6. Schwangerschaftswoche entbunden.

Tabelle 16. Schwangerschaftsdauer, auf den Grad der kindlichen Erkrankung bezogen

Entbindungszeitpunkt (Ssw.)	vor der 32.	33.-36.	37.-38.	39.-42.	nach der 42.
Gesamt	23	42	54	78	1
Lebende Kinder	2	27	51	74	1
Gestorbene Kinder					
i. u. gest.	10	3	-	1	-
p. p. gest.	11	12	3	3	-
Perinatale Letalität	91,4%	35,7%	5,6%	5,1%	-

In Übereinstimmung mit der Literatur (22, 30, 40) fanden wir in unserem Patientengut eine besonders hohe perinatale Letalität von 91 %, wenn die Schwangerschaft weniger als 32 Wochen andauerte (Tab. 16). In diesem Schwangerschaftsalter kam es auch am häufigsten zum intrauterinen Fruchttod (10 Fälle). 11 Kinder, die vor der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, verstarben post partum, nur 2 Kinder überlebten den frühen Geburtstermin.

Bei einer Schwangerschaftsdauer von 33 bis 36 Wochen überlebten etwas mehr als die Hälfte der Kinder (64,3 %). 3 Kinder verstarben intrauterin, 12 Kinder verstarben post partum. Damit liegt die perinatale Letalität noch bei 35,7 %.

Jenseits der 37. Schwangerschaftswoche steigen die Überlebenschancen jedoch sprunghaft an. Zwischen der 36. und 37. Schwangerschaftswoche finden wir eine deutliche Zäsur in der perinatalen Letalität (Tab. 16). Sie beträgt jenseits der 37. Schwangerschaftswoche 5,6 %, während vor der 37. Schwangerschaftswoche noch über ein Drittel der Kinder verstarben (35,7 %).

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei einer vorzeitigen Geburtseinleitung - wenn möglich - die 37. Schwangerschaftswoche abgewartet werden sollte.

In der 39. bis 42. Schwangerschaftswoche hatten wir allerdings noch 4 Todesfälle. Dadurch ergibt sich die in diesem Zeitraum

relativ hohe perinatale Letalität von 5,1 % (Tab. 16).

- Fall Nr. 103: Das Kind verstarb intrauterin nach einer Geburtseinleitung in der 42. Ssw. Die Patientin wurde zu spät mit einem Hydrops fetalis eingeliefert. Ihr letzter Delta E 450-Wert (0,4 in der 42. Ssw.) lag in der Zone III.
- Fall Nr. 141: Das Kind starb 2 Tage nach einer Geburtseinleitung in der 42. Ssw. an einem Schock. Der letzte Delta E 450-Wert lag im mittleren Drittel der Zone II und wies abfallende Tendenz auf (0,05 in der 42. Ssw.).
- Fall Nr. 190: Das Kind starb 2 Tage nach einer primären Sectio in der 39. Ssw. an starker Anämie und Gehirnblutung. Der letzte Delta E 450-Wert (0,09 in der 39. Ssw.) lag an der Grenze zwischen Zone II und III. In der Anamnese war bereits ein an Gehirnblutung verstorbenes Kind angegeben worden.
- Fall Nr. 223: Das Kind starb post partum nach einer Sectio am wehenlosen Uterus in der 41. Ssw. an pulmonaler Insuffizienz. Der letzte Delta E 450-Wert lag im unteren Drittel der Zone II (0,03 in der 37. Ssw.). In der Anamnese wurde ein 3 Wochen über dem Termin intrauterin gestorbenes Kind angegeben (s. auch S. 26 und S. 39).

5.2 Die intrauterine Therapie

53,5 % der durch eine hämolytische Fetalerkrankung bedingten perinatalen Todesfälle erfolgten in unserem Patientengut vor der 34. Schwangerschaftswoche. Auch durch eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft ist es in diesen Fällen wegen der hochgradigen Unreife meist nicht möglich, das Leben des Kindes zu retten. Nur 4 Kinder, die vor der 34. Schwangerschaftswoche geboren wurden, leben. 10 verstarben intrauterin, 13 Kinder einige Stunden nach der Geburt.

1963 gelang es Liley (35) zum ersten Mal, ein schwer geschädigtes Kind mit Hilfe einer vor der Geburt transabdominal in den fetalen Bauchraum injizierten Bluttransfusion zu retten.

In unserem Patientengut wurde bei 28 Patientinnen eine oder mehrere intrauterine Transfusionen durchgeführt.

Die Indikationsstellung für die intrauterine Therapie war ausschliesslich durch den Fruchtwasserbefund gegeben. Der Delta E 450-Wert lag in allen Fällen in der Zone III (21 Fälle) bzw. an der Grenze zwischen Zone II und III (7 Fälle) und zeigte fast immer ansteigende Tendenz.

Die Schwangeren wurden von uns an die Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf, deren geburtshilfliche Abteilung auf dem Gebiet der intrauterinen Transfusion bereits länger Erfahrung hat, überwiesen. Dort wurden die Schwangeren im allgemeinen auch entbunden, um einen nochmaligen Transport vor der Geburt zu vermeiden.

In einem Zeitraum von 4 Jahren (April 1968 bis April 1972) erhielten 28 Patientinnen insgesamt 46 intrauterine Transfusionen.

Der Delta E 450-Wert, von dem die pränatale Blutsubstitution ausschliesslich abhängig gemacht wurde, betrug im Durchschnitt 0,28 und wurde durchschnittlich in der 29,7. Schwangerschaftswoche bestimmt. Nach Liley (36) ist die Indikation für die intrauterine Transfusion dann gegeben, wenn Delta E 450 0,200 überschreitet. Teilweise hatten die Patientinnen unseres Kollektivs bereits zu relativ frühen Zeitpunkten der Schwangerschaft sehr hohe Delta E 450-Werte: z.B.

Fall Nr. 069: Delta E 450: 0,41 in der 25. Ssw.

Fall Nr. 112: Delta E 450: 0,62 in der 27. Ssw.

Fall Nr. 206: Delta E 450: 0,38 in der 27. Ssw.

12 Patientinnen erhielten 1 intrauterine Transfusion,

14 Patientinnen erhielten 2 intrauterine Transfusionen und bei 2 Patientinnen wurde 3 mal intrauterin Blut substituiert.

Die meisten intrauterinen Transfusionen wurden in der 30. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die früheste erste intrauterine Transfusion erfolgte in der 23. Schwangerschaftswoche (Fall Nr. 156). Die späteste erste intrauterine Transfusion

wurde in der 35. Schwangerschaftswoche durchgeführt (Fall Nr. 196). Der Abstand zwischen den intrauterinen Transfusionen betrug im Durchschnitt 1 1/2 Wochen.

Die Schwangerschaftsdauer lag bei den Müttern, die eine intrauterine Transfusion erhielten, im allgemeinen bei 33 Wochen. In jedem Fall wurde die Geburt vorzeitig eingeleitet. In 19 Fällen wurde durch Sectio entbunden (67,8 %), nur in 9 Fällen kam es zu einer Spontangeburt (32,2 %).

Perinatale Letalität nach intrauteriner Transfusion:

Von den 28 behandelten Kindern überlebten 15 Kinder (53,6 %). 6 Kinder verstarben intrauterin (21,4 %) und 7 Kinder meist wenige Stunden nach der Geburt (25,0 %). Ein Kind (Fall Nr. 211) überlebte die Geburt 12 Tage, erhielt 7 Austauschtransfusionen, starb dann aber an den Folgen des morbus haemolyticus neonatorum.

Die perinatale Letalität innerhalb der intrauterin ausgetauschten Kinder beträgt also 46,4 %.

Während im Hamburger Gesamtkollektiv der letzten Jahre (168 intrauterine Transfusionen an 92 Kindern) nach der Mitteilung von Schultze-Mosgau (56) nur eine Überlebensrate von 47,8 % (von 92 Kindern überlebten 44) ermittelt werden konnte, beträgt die Überlebensrate in unserem Kollektiv 53,6 % (Tab. 17).

Tabelle 17. Erfolgsaussichten der intrauterinen Transfusion anderer Autoren

Autor	Jahr	Überlebensrate
Liley (36)	1961	50-60 %
Maroni (39)	1968	71 %
Mast (40)	1969	36 %
Schultze-Mosgau (56)	1972	48 %
I. Universitäts-Frauenklinik München	1972	54 %

Die perinatale Letalität der intrauterin ausgetauschten Kinder in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer:

Bei einem Geburtstermin vor der 34. Schwangerschaftswoche überlebte kein Kind. Alle 15 lebenden Kinder, die intrauterine Transfusionen erhielten, kamen nach der 34. Schwangerschaftswoche durchschnittlich in der 35.7. Schwangerschaftswoche zur Welt.

Allein 11 der gesamten 13 perinatalen Todesfälle nach intrauteriner Transfusion erfolgten vor der 34. Schwangerschaftswoche (84,6 %), durchschnittlich in der 29,8. Schwangerschaftswoche. Bei einem Geburtstermin nach der 34. Schwangerschaftswoche hatten wir jedoch nur noch 2 Todesfälle.

Mittlere Extinktionen Delta E 450 des Fruchtwassers intrauterin ausgetauschter Kinder:

Bei den 15 nach intrauteriner Transfusion überlebenden Kindern betrug der zuletzt gemessene Delta E 450-Wert im Durchschnitt 0,25 und wurde in der 31,5. Schwangerschaftswoche bestimmt. Bei den 13 perinatalen Todesfällen nach intrauteriner Transfusion konnten wir einen durchschnittlichen Delta E 450-Wert von 0,32 in der 27,7. Schwangerschaftswoche ermitteln.

Anamnese der 13 perinatalen Todesfälle nach intrauteriner Transfusion:

Bei 76,9 % der nach intrauteriner Transfusion verstorbenen Kinder wurden in der Anamnese bereits perinatale Todesfälle angegeben (Tab. 18). Bei 9 Fällen der verstorbenen Kinder wurden 1 - 4 Totgeburten in der Anamnese angegeben. Einem der nach intrauteriner Transfusion verstorbenen Kinder war ein an morbus haemolyticus neonatorum post partum verstorbenes Kind vorausgegangen. Bei 2 verstorbenen Kindern waren ausschliesslich lebende Kinder in der Anamnese. Bei einer Erstgebärenden (Fall Nr. 115 s. S. 15), die durch mehrere Blut-

transfusionen sensibilisiert worden war, kam es in der 30. Schwangerschaftswoche nach 2 intrauterinen Transfusionen zu einem intrauterinen Fruchttod. Ihre Delta E 450-Werte lagen bereits ab der 23. Schwangerschaftswoche laufend in Zone III.

Tabelle 18. Anamnesen der 13 perinatalen Todesfälle nach intrauteriner Transfusion

perinatale Todesfälle in der Anamnese		ausschliesslich lebende Kinder in der Anamnese	leere Anamnese
Totgeburten	p.p. verst.Kinder		
9	1	2	1
76,9 %		15,4 %	7,7 %

5.3. Die postnatale Therapie

Nach der Geburt ist das mit Rh-Inkompatibilität belastete Kind am meisten durch das anfallende Bilirubin gefährdet. Wenn viel Bilirubin anfällt, ist das wenig aktive Glukuronsäure-Transferase-System des Kindes überfordert (32). Das lipophile Bilirubin wird nicht mehr vollständig in hydrophile Konjugate umgewandelt. Intrauterin ist diese mangelhafte Bilirubin-Konjugation für den Feten nicht kritisch, da der mütterliche Organismus in der Regel über eine ausreichende Kapazität verfügt, um das anfallende Bilirubin mit Glukuronsäure zu koppeln, es wasserlöslich zu machen und über die Nieren auszuschcheiden. Beim Neugeborenen kann jedoch das freie lipophile Bilirubin ungehindert Zellmembranen durchdringen und deswegen auch in das Gehirn des Kindes geraten. Wird eine Serumbilirubinkonzentration von

über 20 mg/100 ml (40) erreicht, kommt es im allgemeinen zur Schädigung der Stammhirnzellen und damit zum Krankheitsbild des Kernikterus.

Um dem Kernikterus vorzubeugen und die meist bestehende Anämie zu bessern, führt man Austauschtransfusionen durch. Dabei entzieht man dem Kind das eigene Bilirubin- (sowie Antigen- und Antikörper-) haltige Blut und substituiert mit Bilirubin-armen (sowie Antigen- und Antikörper-freien) Spenderblut (32).

In unserem Patientengut erhielten von insgesamt 137 überlebenden, rh-positiven Kindern 95 % (130 Kinder) eine bis sieben Austauschtransfusionen nach der Geburt (Tab. 19).

Nur bei 7 rh-positiven Kindern (ca. 5 %) wurde auf eine Blutsubstitution nach der Geburt verzichtet.

Tabelle 19. Häufigkeit der Austauschtransfusionen (n = 130)

Anzahl der Austauschtransfusionen	Anzahl der Kinder	prozentuale Häufigkeit
1	44	33,9 %
2	36	27,7 %
3	20	15,4 %
4	22	16,9 %
5	5	3,9 %
6	2	1,5 %
7	1	0,7 %

Die Höhe der Serumbilirubinkonzentration im Nabelschnurblut entschied über die Austauschhäufigkeit. Daher korreliert auch die Zunahme des Delta E 450-Wertes mit der Zahl der Austauschtransfusionen (Tab. 20). Bei den 24 rh-positiven Kindern, deren Delta E 450-Werte in der Zone I lagen, wurde in 5 Fällen auf eine Austauschtransfusion verzichtet. In der Zone II wurde mit Ausnahme von 2 Kindern bei allen

anderen Kindern nach der Geburt eine Austauschtransfusion durchgeführt. Sie war um so öfter nötig, je näher die entsprechenden Delta E 450-Werte der Zone III lagen. Auch bei sämtlichen rh-positiven Überlebenden Kindern der Zone III wurde nach der Geburt Blut substituiert.

Tabelle 2C. Austauschhäufigkeit in den 3 Verdachtszonen. Vergleich der I. Universitäts-Frauenklinik München mit den Werten der Universitäts-Frauenklinik Münster/Westf. (4C)

	I. Universitäts- Frauenklinik München	Universitäts- Frauenklinik Münster/Westf.
Zone I	1,2	0,9
Zone II	2,2	1,9
Zone III	3,1	4,C

Die Austauschhäufigkeit (Austauschtransfusionen pro Patient) gibt an, wie oft bei den erkrankten Neugeborenen durchschnittlich Blut ausgetauscht werden musste, bis der Bilirubinspiegel in der Norm lag.

Bei den 19 behandelten Kindern der Zone I genügte in 12 Fällen eine einmalige Austauschtransfusion, während 4 Kinder 2 Austauschtransfusionen und 1 Kind sogar 5 Austauschtransfusionen benötigte (Fall Nr. 079 s. auch S. 39).

Von den 78 Kindern der Zone II erhielten 26 Kinder eine Austauschtransfusion, 22 Kinder zwei, 14 Kinder drei, 12 Kinder vier und 2 Kinder je fünf Austauschtransfusionen.

Von den 36 behandelten Kindern in der Zone III war bei 6 Kindern eine Austauschtransfusion erforderlich, bei 9 Kindern zwei, bei 6 Kindern drei, 10 Kinder erhielten 4 Austauschtransfusionen, 2 Kinder fünf, 2 Kinder sechs und 1 Kind erhielt sogar sieben Austauschtransfusionen (Fall Nr. 247).

Fall Nr. 247: Das Kind hatte bereits eine intrauterine Transfusion erhalten, kam mit einem Bilirubinspiegel von 17,0 mg/100 ml zur Welt und konnte nach siebenmaligem Blutaustausch gerettet werden.

Die durchschnittliche Zahl der Austauschtransfusionen pro Kind nimmt also von Zone I bis zur Zone III erheblich zu. Dies hängt zusammen mit der zunehmenden Schwere der Erkrankung. Andererseits ist aber auch die Reife der Kinder zu berücksichtigen, die in Zone III im Durchschnitt erheblich geringer ist als in Zone II und in Zone I.

Schellong (55) nimmt an, dass das Koppelungs- und Ausscheidungsvermögen für Bilirubin sich desto langsamer in den ersten Lebenstagen entwickelt, je geringer die kindliche Reife bei der Geburt war.

Innerhalb unserer Untersuchungen konnten wir tatsächlich eine Abhängigkeit der Zahl der Austauschtransfusionen vom Schwangerschaftsalter bei der Geburt ermitteln (Tab. 21).

Tabelle 21. Beziehung zwischen Reife des Kindes bei der Geburt und erforderlicher Anzahl der Austauschtransfusionen

Gestations- woche	Zahl der Kinder	Zahl der Austauschtransfusionen								Austausch- frequenz pro Kind
		0	1	2	3	4	5	6	7	
34	11	-	-	3	1	7	-	-	-	3,4
35	10	-	-	5	2	1	-	2	-	3,2
36	13	-	2	5	2	2	2	-	-	2,8
37	21	-	6	4	5	4	1	-	1	2,7
38	18	1	3	5	4	4	1	-	-	2,5
39	26	1	12	6	4	2	1	-	-	1,9
40	33	5	16	8	4	-	-	-	-	1,3

Es ergibt sich ein Abfall der durchschnittlichen Austauschfrequenz von 3,4 auf 1,3 pro Kind mit Zunahme des Schwangerschaftsalters von 34 auf 40 Wochen.

Die Zahl der Austauschtransfusionen steht also sowohl mit der Schwere der Erkrankung als auch mit dem Reifegrad des Kindes im Zusammenhang.

5.4 Die perinatale Letalität

Die perinatale Letalität beträgt in unserem Patientengut von insgesamt 198 untersuchten Fällen 21,7 %.

lebende Kinder:	155 (78,3 %)	perinatale Letalität <u>21,7 %</u>
intrauterin gestorbene Kinder:	14 (7,1 %)	
post partum gestorbene Kinder:	29 (14,6 %)	

Werden die rh-negativen Kinder innerhalb des Gesamtkollektivs nicht berücksichtigt, so ergibt sich eine perinatale Letalität von 25,5 %.

lebende Kinder:	126 (74,5 %)	perinatale Letalität <u>25,5 %</u>
intrauterin gestorbene Kinder:	14 (8,3 %)	
post partum gestorbene Kinder:	29 (17,2 %)	

Die pränatale Letalität in unserem Patientengut betrug:
7,1 % (Gesamtkollektiv)

8,3 % (ohne Berücksichtigung der rh-negativen Kinder)

In 14 Fällen kam es zu einem intrauterinen Absterben des Feten:
in 5 Fällen zwischen der 23. und 27. Ssw.
in 5 Fällen zwischen der 30. und 32. Ssw.
in 3 Fällen zwischen der 34. und 36. Ssw.
in 1 Fall in der 42. Ssw. (Fall Nr. 103 s. S. 46)

Die postnatale Letalität in unserem Patientengut betrug:
14,6 % (Gesamtkollektiv)

17,2 % (ohne Berücksichtigung der rh-negativen Kinder)

29 Kinder verstarben nach der Geburt. Davon starben 7 Kinder schon nach wenigen Stunden, 9 Kinder einen Tag nach der Geburt, ebenfalls 9 Kinder zwei Tage nach der Geburt, 3 Kinder überlebten die Geburt drei Tage und ein Kind starb am zwölften Tag nach der Geburt (Fall Nr. 211).

Betrachtet man die gesamte perinatale Letalität im Hinblick auf den Fruchtwasserbefund, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Zone I	perinatale Letalität: -
alle 33 Kinder leben	
Zone II	perinatale Letalität: 11,3 %
94 Kinder leben	
2 Kinder verstarben intrauterin	
10 Kinder verstarben post partum	
Zone III	perinatale Letalität: 52,5 %
28 Kinder leben	
12 Kinder verstarben intrauterin	
19 Kinder verstarben post partum	

Tabelle 22. Die perinatale Letalität der rh-geschädigten Kinder aus Berichten anderer Autoren

Autor	Jahr	perinatale Letalität
Bowman und Pollack (10)	1965	20 %
Da Rugna (15)	1966	20 %
Hinselmann und Kubli (20)	1968	20 %
Preisler und Schneider (46, 47)	1968	30 %
Mast (40)	1969	17 %
Whitfeld (65)	1970	16 %

6 DISKUSSION: THERAPEUTISCHE ERGEBNISSE

6.1 Die intrauterine Therapie

Eine belastete geburtshilfliche Anamnese (z.B. Fall Nr. 250: IV. Gravidität, kein lebendes Kind in der Anamnese) wird den Entschluss des Geburtshelfers zur intrauterinen Transfusion erleichtern. Es zeigt sich aber auch, dass eine mit Totgeburten belastete Anamnese eine sehr ungünstige Prognose, auch für das intrauterin ausgetauschte Kind darstellt. Ca. 77 % aller perinatalen Todesfälle nach intrauteriner Transfusion hatten Totgeburten in der Anamnese (s. S. 50 Tab. 18).

Die letzten Delta E 450-Werte der nach intrauteriner Transfusion verstorbenen Kinder liegen zwar deutlich höher (im Mittel 0,32), als die der intrauterin ausgetauschten lebenden Kinder (im Mittel 0,25) (s. S. 49); jedoch können wir nicht mit Mast (40) übereinstimmen, der angibt, dass in seinem Patientengut kein Kind durch eine intrauterine Transfusion gerettet werden konnte, wenn Delta E 450 bereits in der 34. Schwangerschaftswoche oder früher einen Wert von 0,200 überschritten hatte. 66,6 % unserer Kinder, die nach einer intrauterinen Transfusion gerettet werden konnten, hatten in oder vor der 34. Schwangerschaftswoche bereits einen Delta E 450-Wert, der über 0,200 lag. Bei einem Kind (Fall Nr. 164) lag sogar ein Delta E 450-Wert von 0,42 in der 25. Schwangerschaftswoche vor.

Wie unsere Ergebnisse zeigen, hatten intrauterin ausgetauschte Kinder bei einem Geburtstermin vor der 34. Schwangerschaftswoche keine Überlebenschancen. In Übereinstimmung mit der Literatur (13, 40) sollte somit eine Geburtseinleitung in den meisten Fällen ausgeschlossen werden, wenn die 34. Schwangerschaftswoche noch nicht beendet ist.

Alle unsere intrauterin substituierten Kinder bedurften einer umfangreichen postnatalen Therapie. Eine bis sieben Austauschtransfusionen pro Kind waren nötig. Um eine optimale pädiatrische

Versorgung zu gewährleisten, ist es deshalb unbedingt notwendig, die Behandlung an morbus haemolyticus neonatorum schwerst erkrankter Kinder und folglich auch schon die Betreuung der Mütter in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft in grösseren Kliniken zu konzentrieren. Die Forderung von Kubli und Kaeser (31), eine Zentralisierung in der Behandlung schwerster Rh-Sensibilisierung herbeizuführen, ist zu unterstützen.

Im Zusammenhang mit der durch die Zentralisierung verbundene Spezialisierung der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf auf dem Gebiet der intrauterinen Transfusion konnte in unserem Patientengut in den letzten Jahren eine wesentliche Verbesserung der Überlebenschancen nach intrauteriner Transfusion festgestellt werden. In den Jahren 1968/69 starben noch 80 % aller intrauterin transfundierten Kinder, davon 75 % intrauterin und 25 % post partum. In den Jahren 1970/71/72 verringerte sich die Letalität nach intrauteriner Transfusion bereits auf 27,7 %. Es trat kein intrauteriner Fruchttod mehr auf, 5 Kinder verstarben post partum

6.2 Die postnatale Therapie

Die perinatale Letalität ist, wie unsere Ergebnisse zeigen, sowohl von der Reife des Kindes bei der Geburt als auch von dem Schweregrad der Erkrankung abhängig.

Von 14 Kindern, die mit einer hochgradigen Anämie ($Hb \bar{2}9g/100ml$) geboren wurden, konnten 5 Kinder (35,7 %) durch postpartale Sofortbehandlung gerettet werden, während 9 Kinder verstarben (64,3 %).

Das Schwangerschaftsalter der 5 geretteten Kinder betrug im Durchschnitt 35 Wochen, während das der trotz Behandlung post partum verstorbenen Kinder durchschnittlich nur 33 Wochen betrug (Tab. 23 s. S. 58). Dabei lag der Durchschnitts-Hämoglobin-Wert der geretteten Kinder mit 6,06 g/100 ml sogar noch geringfügig unter dem der verstorbenen Kinder (6,35 g/100 ml) (Tab. 23).

Tabelle 23. Zustand der post partum behandelten Kinder mit hochgradiger Anämie ($Hb \approx 9g/100ml$) in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer

trotz Sofortbehandlung post partum verstorbene Kinder			nach Sofortbehandlung post partum gerettete Kinder		
Fall Nr.	Hb g/100ml	Schwangerschafts- dauer (Wochen)	Fall Nr.	Hb g/100ml	Schwangerschafts- dauer (Wochen)
010	3,0	32	019	5,2	38
033	8,6	34	024	6,9	32
034	6,5	32	029	7,6	32
075	6,8	36	104	5,2	33
091	5,8	35	189	5,4	39
137	8,8	35			
143	7,8	31			
174	7,2	32			
206	2,7	30			
Durch- schnitt	6,35	33		6,06	35

Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen postnatalen Behandlung wird also wesentlich vom Reifegrad des Kindes bei der Geburt bestimmt. Wie unsere Ergebnisse zeigen, wird sie um so geringer, je mehr das Schwangerschaftsalter von 35 Wochen unterschritten wird. Von 22 Kindern, bei denen die Geburt vor der 35. Schwangerschaftswoche eingeleitet werden musste und die lebend zur Welt kamen, verstarben 15 Kinder (68,2 %) in den ersten Lebenstagen. Von 10 Kindern mit hochgradiger Anämie ($Hb \approx 9g/100ml$) konnten 4 Kinder durch sofortige Behandlung gerettet werden. 4 Kinder verstarben trotz Hb-Werten über 9 g/100 ml an Frühgeburtslichkeit bei einem Schwangerschaftsalter von 31,7 Wochen.

Es sollte also auch im Hinblick auf die Erfolgsaussichten einer postnatalen Therapie, wenn möglich, eine Geburt nicht vor Beginn der 35. Schwangerschaftswoche eingeleitet werden.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse von 198 rh-negativen Schwangeren erwies sich die spektrophotometrische Untersuchung des durch transabdominale Amnionpunktion gewonnenen Fruchtwassers als brauchbare Möglichkeit, antenatal den Schweregrad des morbus haemolyticus neonatorum hinreichend sicher zu erkennen.

Die Wahrscheinlichkeit einer exakten Voraussage über den Schweregrad der kindlichen Erkrankung konnten wir mit 73,7 % angeben.

Ein Drittel der Fehlprognosen stellte sich als schwerwiegend dar, wobei der Hauptanteil (ca. 2/3) dieser Fehlprognosen rh-negative Kinder mit Delta E 450-Werten in Zone II mitte und Zone II oben betrifft.

Der Erfolg der gesamten diagnostischen und therapeutischen Massnahmen, die im Rahmen der Fruchtwasseruntersuchungen möglich wurden, lässt sich am besten an dem deutlichen Rückgang der perinatalen Letalität seit Einführung der Amnionpunktion ablesen:

Vor Einführung der spektrophotometrischen Untersuchungen des Fruchtwassers lag die perinatale Sterblichkeit der an morbus haemolyticus neonatorum erkrankten Kinder an der I. Universitäts-Frauenklinik München bei 46 % (24).

Seit Einführung der Amnionpunktion im Jahre 1966 konnte die perinatale Letalität auf 25,5 % gesenkt werden.

Dabei ergab sich ein Rückgang der postpartalen Mortalität von 24 % (24) auf 17 % infolge einer gezielten postnatalen Therapie. Vor allem aber war eine sehr erhebliche Verminderung des intrauterinen Fruchttods von 22 % (24) auf 8 % zu verzeichnen.

Dies ist als eine wesentliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei rh-geschädigten Kindern als Folge der Fruchtwasserdiagnostik und der an sie gekoppelten therapeutischen Massnahmen - rechtzeitige Geburtseinleitung und intrauterine Transfusion - anzusehen.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALLAN, T. M.: ABC blood groups and Rh-isoimmunization
Brit. J. Prev. Med. 18 (1964) 210
- 2) ALLEN, F. H.: Induction of labour in the management of
erythroblastosis fetalis
Quart. Rev. Pediatr. 12 (1957) 1
- 3) ALPERN, W. M., CHARLES, A. G., FRIEDMANN, E. A.:
Amniocentesis in the management of
Rh-sensitized pregnancies
Am. J. Obstet. Gynec. 95 (1966) 1123
- 4) BAUMGARTEN, K.: Die Spektrophotometrie des Fruchtwassers
Wien. Med. Wschr. 116 (1966) 984
- 5) BAYERISCHES STATISTISCHES LANDESAMT: Zahl der Geburten:
(BRD: 1970: 903458)
- 6) BERNDT, H., BICKENBACH, W., FELDMMANN, F.: Zur Bewertung
des Rh-Antikörpertiters in der Schwan-
gerschaft. Anamnestiche Reaktionen
bei rh-negativer Frucht
Arch. Gynäk. 177 (1950) 183
- 7) BEVIS, D. C. A.: Composition of liquor amnii in haemolytic
disease of newborn
Lancet 2 (1950) 443
- 8) BEVIS, D. C. A.: The antenatal prediction of haemolytic
disease of the newborn
Lancet 1 (1952) 355
- 9) BJERRE, S., GOLD, C. C., WILSON, R., DORAN, T. A.:
Amniotic fluid spectrophotometry,
urinary estrogen estimations and
intrauterine transfusion in severe
Rh-isoimmunization
Am. J. Obstet. Gynec. 102 (1968) 275

- 10) BOWMAN, J. M., POLLACK, J. M.: Amniotic fluid spectrophotometry in erythroblastosis
Pediatrics 35 (1965) 815
- 11) BRAZIE, J. V., BOWES, W. A., IBBOTT, F. A.: An improved, rapid procedure for the determination of amniotic fluid bilirubin and its use in the prediction of the course of Rh-sensitized pregnancies
Am. J. Obstet. Gynec. 104 (1969) 80
- 12) BÜSSEM, Th.: Dissertation: Der morbus haemolyticus neonatorum an der I. Universitäts-Frauenklinik München in den Jahren 1947 - 1957 (1958) 8
- 13) CHERRY, S. H.: Amniotic fluid analysis as an index of fetal health in utero
Med. Times 95 (1967) 713
- 14) COHEN, F., ZUELZER, W. W., Hsu, T. H.: Rh-hemolytic disease in ABO-incompatible offspring
Lancet 3 (1973) 717
- 15) DA RUGNA, D., NEUENSCHWANDER, F.:
Bibl. Gynaec. 38 (1966) 169
- 16) DAHR, P., KINDLER, M.: Transfusionspraxis (1963) 1
- 17) ELBEL, H.: Morbus haemolyticus neonatorum und klassische Blutgruppen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960) 827
- 18) FREDA, V.: The Rh-problem in obstetrics and a new concept of its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid
Am. J. Obstet. Gynec. 92 (1965) 341
- 19) HINDEMANN, P.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über eine transabdominale Spätein-

schwemmung fetaler Erythrozyten in
den mütterlichen Kreislauf (neue
Aspekte der Rh-Sensibilisierung)
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966) 1359

- 20) HINSELMANN, M., KUBLI, F.: Rh-Sensibilisierung und morbus
haemolyticus fetalis
Der Gynäkologe Bd. 1 (1968)
- 21) HOFFBAUER, H.: Über Methoden der pränatalen Diagnose der
Rh-Unverträglichkeit
Zbl. Gynäk. 81 (1959) 1842
- 22) HOFFBAUER, H.: Pränatale Diagnostik des morbus haemolyticus
neonatorum
In: Kepp, H., Oehlert, G.: Aktuelle
Probleme des morbus haemolyticus neo-
natorum
Enke, Stuttgart (1963)
- 23) JONASSON, L. E., PERSSON, B. H.: Spectrophotometric
screening of amniotic fluid in haemo-
lytic disease and hepatosis gravidarum
Acta Obstet. Gynec. Scand. 47 (1968) 300
- 24) JUNG, A.: Dissertation: Der morbus haemolyticus neonatorum
an der I. Universitäts-Frauenklinik
München in den Jahren 1947 - 1960 (1962)
- 25) KOPECKY, P.: Kritische Stellungnahme zur Fruchtwasser-
spektrophotometrie unter Berücksichtigung
des fetalen Bilirubinstoffwechsels
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30 (1970) 745
- 26) KRAUSE, W.: Fruchtwasser-Befunde beim morbus haemolyticus
neonatorum
Münchn. Med. Wschr. 108 (1966) 950
- 27) KRAUSE, W.: Spektrophotometrische und gasanalytische Korre-
lationen bei der Rh-Inkompatibilität
Zbl. Gynäk. H. 49 (1970) 1615

- 28) KUBLI, F., SPIELMANN, W.: Morbus haemolyticus neonatorum -
Antenatale Aspekte
Schwangerschaft und Geburt
Thieme-Verlag (1967)
- 29) KUBLI, F., MURALT, G. v.: Die antenatale Beurteilung
der fetalen Gefährdung bei morbus
haemolyticus neonatorum
Gebh. u. Frauenheilk. 24 (1964) 931
- 30) KUBLI, F.: Die antenatale Diagnose der fetalen Gefährdung
bei morbus haemolyticus neonatorum
Bibl. haemat. Vol. 20 (1965) 287
- 31) KUBLI, F., KAESER, O.: Die intrauterine Therapie bei
schwerer haemolytischer Fetal-
erkrankung
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 489
- 32) KUSS, E.: Spektrophotometrische Untersuchung des Frucht-
wassers bei Schwangerschaften mit
Blutgruppenunverträglichkeit
Sonderdruck aus Beckman-Report 2/71
- 33) LEVINE, P., BURNHAM, L., KATZIN, E. M., Vogel, P.:
The role of isoimmunization in the
pathogenesis of erythroblastosis
fetalis
Am. J. Obstet. Gynec. 42 (1941) 925
- 34) LILEY, A. W.: Liquor amni analysis in the management of
the pregnancy complicated by rhesus-
sensitisation.
Am. J. Obstet. Gynec. 82 (1961) 1359
- 35) LILEY, A. W.: Intrauterine transfusion of foetus in haemo-
lytic disease
Brit. Med. J. 2 (1963) 1107
- 36) LILEY, A. W.: The use of amniocentesis and fetal transfusion
in erythroblastosis fetalis
Pediatrics 35 (1965) 836

- 37) LILEY, A. W. et al: Symposium: The Rh-Problem
(Milano 1969)
- 38) MANDELBAUM, B., ROVINSON, A. R.: Amniotic fluid pigment
in erythroblastosis fetalis
Am. J. Obstet. Gynec. 28 (1966) 118
- 39) MARONI, E., SCHREINER, W. E.: Erfahrungen mit der intra-
peritonealen foetalen Transfusion
bei schwerem morbus haemolyticus
neonatorum
Gebh. u. Frauenheilk. 28 (1968)
- 40) MAST, H.: Morbus haemolyticus neonatorum
Beilageheft zu Bd. 170 der
Zeitschr. f. Gebh. (1969)
- 41) MC CUTCHEON, E., LITTLE, B.: Amniotic fluid evaluation and
the management of erythroblastosis
fetalis
Am. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 266
- 42) MOLLISON, P. L.: Prevention of cerebral damage from foeto-
maternal incompatibility: Antenatal
aspects
In: Hottinger, A., Berger, H.:
Moderne Probleme der Pädiatrie
Karger, Basel/New York 8 (1963) 245
- 43) MULLER, P. F.: Spectrophotometric examination of amniotic
fluid as a means of predicting
severity of intrauterine erythro-
blastosis
J. Indiana Med. Ass. 60 (1967) 914
- 44) OJALA, A.: Studies on bilirubin in amniotic fluid
Acta Obstet. Gynec. Scand. 50
Suppl. 10 (1971) 16
- 45) PFLEIDERER, A.: Die Geburtenfolge bei im Rh-System sensi-
bilisierten Frauen
Gebh. u. Frauenheilk. 25 (1965) 12

- 46) PREISLER, O., SCHNEIDER, J.: Der gegenwärtige Stand der
Propylaxe gegen Rh-Sensibilisie-
rung mit Anti-D-Seren
Gebh. u. Frauenheilk. 26 (1966) 732
- 47) PREISLER, O.: Die Propylaxe der Rh-Sensibilisierung mit
Anti-D-Gammaglobulin
Med. Welt (1968) Nr. 41
- 48) PRIDMORE, B. R., ROBERTSON, E. G., WALKER, W.: Liquor
Bilirubin levels and false Pre-
diction of severity in Rh-Haemo-
lytic disease
Brit. Med. J. 3 (1972) 136
- 49) PSCHYREMBEL, Klinisches Wörterbuch
Verlag Walter de Gruyter u. Co.
(1969) 152
- 50) RACE, R. R., SANGER, R.: Blood groups in man.
First Edition Blackwell Scien-
tific Publications, Oxford 1950
- 51) RITTBERG, S. v.: Dissertation: Geburtshilfe.
Statistik der I. Universitäts-
Frauenklinik München 1969 (1971) 36
- 52) ROBERTSON, J. G.: Fallacies in the prediction of severity
of haemolytic disease of the new-
born in patients with Rhesus
immunization
Am. J. Obstet. Gynec. 89 (1964) 1060
- 53) ROBERTSON, J. G.: The value of induction of labour in
Rhesus isoimmunization
J. Obstetr. and Gynaec. Brit.
Commonw. 71 (1964) 54
- 54) ROBERTSON, J. G.: Fallacies in the prediction of severity
of haemolytic disease of the new-
born in patients with Rhesus iso-
immunization
Am. J. Obstet. Gynec. 89 (1964) 1060

- 55) SCHELLONG, G.: Ikterus neonatorum
Thieme-Verlag, Stuttgart 1962
- 56) SCHULTZE-MOSGAU, H., FISCHER, K., POSCHMANN, A.:
Vortrag zum 2. Fortbildungswochen-
ende der I. und II. Universitäts-
Frauenkliniken München
- 57) SCOTT, J. R., BEER, A. E.: Immunological factors in
first-pregnancy Rh-isoinmunization
Lancet 3 (1973) 717
- 58) SPEISER, P.: Über den immunbiologischen Schutzmechanismus
gegen Rh-bedingten morbus haemoly-
ticus neonatorum mit besonderer
Berücksichtigung der sog. Ausnahme-
fälle des ABO-Rh-Antagonismus
klin. Med. 14 (1959) Beiheft.
- 59) Tagungsbericht Gebh. u. Frauenheilk. 27 (7. Juli 1967)
- 60) TOVEY, G. H., VALAES, T.: Prevention of stillbirth in
Rhesus haemolytic disease
Lancet 2 (1959) 521
- 61) WALKER, A. H. C.: Liquor amnii studies in the prediction
of haemolytic disease of the newborn
Brit. Med. J. 2 (1957) 376
- 62) WALKER, W., FAIRWEATHER, D. V. J., JONES, P.:
Examination of liquor amnii as
a method of prediction severity
of haemolytic disease of newborn
Brit. Med. J. 2 (1964) 141
- 63) WALKER, W., MURRAY, S.: Haemolytic disease of the newborn
as a family problem
Brit. Med. J. 1 (1956) 187
- 64) WALKER, W., MURRAY, S., RUSSEL, J. K.: Induction of labour
to prevent recurrent stillbirth

one to haemolytic disease

Lancet I (1957) 348

- 65) WHITFIELD, C. R.: A three-year assessment of an action
line method of timing intervention
in rhesus isoimmunization
Am. J. Obstet. Gynec. 108 (1970) 1239
- 66) WIMHÖFER, H., SCHNEIDER, J., SEIDENBERGER, F.:
Untersuchungen über die Einschwem-
mung fetaler Erythrozyten in den
mütterlichen Kreislauf bei Spontan-
geburten und geburtshilflichen
Eingriffen
Gebh. u. Frauenheilk. 22 (1962) 388

LEBENS LAUF

Am 1. Januar 1947 wurde ich in München geboren.

Das Reifezeugnis erhielt ich im Juli 1966 am Theodolinden-Gymnasium in München.

Ab Wintersemester 1966/67 bis 1970 studierte ich Zahnmedizin und von 1970 - 1972 Pharmazie in München. Im Sommersemester 1972 setzte ich mein Studium der Zahnmedizin fort und schloss es im Sommersemester 1975 mit dem Staatsexamen ab.

